


1837
ARTES
SCIENTIA
VERITAS
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
TUEBOR
SI QUAERIS PENINSULAM AMOENAM
CIRCUMSPICE



Zeitschrift für Infektionskrankheiten, parasitäre Krankheiten und Hygiene der Haustiere.

Herausgegeben

von

Prof. Dr. E. Joest,
Obermedizinalrat und Direktor des Patholog. Instituts der Kgl. Tierärztl. Hochschule zu Dresden,

Prof. Dr. R. v. Ostertag,
Geh. Regierungsrat und Direktor der Veterinär-Abteilung des Kaiserl. Gesundheitsamts zu Berlin,

Sir Dr. A. Theiler,
Direktor der Tierärztlichen Forschungsinstitute der Südafrikanischen Union zu Pretoria,

Prof. Dr. K. Wolffhügel,
Direktor des Patholog. und Parasitolog. Instituts der Tierärztl. Hochschule zu Montevideo.

Achtzehnter Band.



Berlin 1917.
Verlagsbuchhandlung von Richard Schoetz
Wilhelmstraße 10.

Inhaltsverzeichnis.

Autorenregister.



Zeitschrift für Infektionskrankheiten, parasitäre Krankheiten und Hygiene der Haustiere.

Herausgegeben

von

Prof. Dr. E. Joest,
Obermedizinalrat und Direktor des Patholog. Instituts der Kgl. Tierärztl. Hochschule zu Dresden,

Prof. Dr. R. v. Ostertag,
Geh. Regierungsrat und Direktor der Veterinär-Abteilung des Kaiserl. Gesundheitsamts zu Berlin,

Sir Dr. A. Theiler,
Direktor der Tierärztlichen Forschungsinstitute der Südafrikanischen Union zu Pretoria,

Prof. Dr. K. Wolffhügel,
Direktor des Patholog. und Parasitolog. Instituts der Tierärztl. Hochschule zu Montevideo.

Achtzehnter Band. — 1. Heft.



Berlin 1916.
Verlagsbuchhandlung von Richard Schoetz
Wilhelmstraße 10.

(Ausgegeben am 8. September 1916.)



Die „Zeitschrift für Infektionskrankheiten, parasitäre Krankheiten und Hygiene der Haustiere" erscheint in zwanglosen Heften von wechselndem Umfang. Mindestens dreißig Druckbogen bilden einen Band. Tafeln werden nach Bedarf beigegeben. Der Preis für den Band beträgt 20 Mk. (Einzelne Hefte werden nicht abgegeben.)

Beiträge werden mit 40 Mk. für den Druckbogen entschädigt. Außerdem werden den Herren Verfassern von Originalarbeiten 25 Sonderabdrücke unentgeltlich zur Verfügung gestellt. Eine größere Zahl von Sonderabdrücken wird in der Regel nicht angefertigt.

Alle Manuskripte, Korrekturen, Rezensionsexemplare und redaktionellen Anfragen sind zu senden an

Obermedizinalrat Prof. Dr. E. Joest in Dresden-A.,
Tittmannstr. 25.

Die zu Abbildungen bestimmten Zeichnungen werden auf besonderen vom Manuskript getrennten Blättern erbeten.

Inhalt.



Über Rinderpest.

Ein Beitrag zum Stande und zur Bekämpfung der Tierseuchen in Deutsch-Ostafrika.

Von

R. v. Ostertag.

(Eingegangen am 10. November 1915.)

(Schluß aus Band XVII.)

4. Erscheinungen.

Manleitner definiert in seinem Bericht vom 3. August 1912 das nach seiner Ansicht im Moschibezirk und im ganzen übrigen Schutzgebiete seit Jahren „endemische Katarrhalfieber“, dessen Identität mit Rinderpest er durch seine Versuche wenigstens, was den Seuchenausbruch im Jahre 1912 anbetrifft, festgestellt oder doch sehr wahrscheinlich gemacht hat, als eine durch einfach-katarrhalische bis hämorrhagisch-diphtherische Veränderungen der Schleimhäute des Verdauungs-, Atmungs- und Genitalapparats gekennzeichnete Erkrankung, die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mit einer Erkrankung der Augen sowie mit einem Exanthem der Haut verbunden ist. Innerhalb dieses allgemeinen Rahmens lasse das klinische und anatomische Bild sehr erhebliche, von der Intensität des Seuchenganges, der Virulenz des Infektionserregers oder der Resistenz des befallenen Organismus abhängige Schwankungen erkennen, die in der z. T. erheblich verschiedenen Inkubationszeit, Krankheitsdauer und Mortalität sowie in der graduellen Verschiedenheit der Veränderungen zum Ausdruck kommen. Die Ausbreitung der Seuche in einer Herde erfolge langsam, insofern als die im Beginn der Erkrankung gehäuften Todesfälle nach den ersten Wochen bald an Zahl abnehmen, der Verlauf sei subakut bis chronisch.

Bei dem Beutevieh aus Umbulu und Dongobesch, das das Ausgangsmaterial für die von Dr. Manleitner im Jahre 1912 vorgenommenen Übertragungsversuche gebildet hat, zeigten die er-



krankten Tiere niedergradiges Fieber, das nur selten 40,5° überstieg, und in der Regel Abmagerung verschiedenen Grades. Das Hautexanthem, das meist im Anfangsstadium der Krankheit auftrat, fehlte selten ganz, und in der Hälfte der Fälle bestand eine Erkrankung der Lidbindehäute und Augen, die ein- oder beiderseitig alle Übergänge von der leichten Hornhauttrübung bis zur schweren Entzündung aller bulbären Teile erkennen ließ. Bei den meisten erkrankten Tieren traten schleimig-blutige Durchfälle längere Zeit hindurch auf, und bei den milchenden Kühen versiegte stets die Milch sofort. Zwei mittelschwer erkrankte Kühe verwarfen etwa im sechsten Monat der Trächtigkeit. Einer der Föten zeigte vereinzelte Blutungen der Labmagenschleimhaut und einen „hämorrhagischen Katarrh" der Schleimhaut des letzten Mastdarmabschnitts. Beim zweiten Fötus war die Subkutis am Kopfe serös infiltriert, am linken Auge bestanden Bindehautkatarrh, Trübung der Cornea und der Linse, Schwellung der Iris und fibrinöse Gerinnsel in den Augenkammern, und die Schleimhaut des Mastdarmendes zeigte eine streifige blutige Entzündung. Mit Manleitner ist anzunehmen, daß dieser Befund für die Möglichkeit der intrauterinen Übertragung der Rinderpest spricht. Bei 20 erkrankten weiblichen Tieren der Beuteherde, die Manleitner zu sezieren Gelegenheit hatte, war die Schleimhaut der Gebärmutter, der Scheide und Harnblase nur in fünf Fällen ohne Veränderungen, je dreimal bestanden einfacher Katarrh, Katarrh mit Blutungen und hämorrhagisch-diphtherische Entzündung, je zweimal einfacher Katarrh, hämorrhagische und hämorrhagisch-diphtherische Entzündung der Schleimhaut der Scheide und Blase, wobei die diphtherischen Veränderungen der Scheidenschleimhaut gewöhnlich ihren Sitz in der Clitoris-Gegend hatten. Außerdem waren schwere Veränderungen am Dickdarm vorhanden, die im Beckenstück des Mastdarmes in Form hämorrhagischer und nicht selten auch diphtherischer Entzündung ihren höchsten Grad aufwiesen. Die sechs Versuchskälber, die nach 5—8tägiger Berührung mit der verseuchten Beuteherde fieberhaft und offensichtlich erkrankt sind, zeigten Augen- und Nasenausfluß, Hornhautveränderungen, Hautexanthem, fleckige Verfärbung und Erosionen der Maulschleimhaut, Freßunlust und schleimige bis blutige Durchfälle. Drei Versuchskälber sind nach 14, 20 und 22 Tagen gestorben, während die übrigen drei Stück nach etwa vier Wochen sich besserten und nach weiteren vier

Wochen unter Verschwinden des Fiebers und erheblicher Gewichtszunahme vollständig genasen. Die gestorbenen Tiere zeigten Katarrh der Lidbindehäute, der Schleimhäute des Atmungs- und Harnapparats, sowie der Gallenblase, ferner hämorrhagisch-diphtherische Veränderungen verschiedenen Grades der Schleimhaut des Verdauungsapparates.

Der Leiter des Veterinärwesens Dr. Lichtenheld (Bericht vom 26. Januar 1913) hat bei dem Rinderpestausbruch in Dodoma, bei dem nur Kälber und Jungrinder im Alter bis zu $3^1/_2$ Jahren offensichtlich erkrankten und verendeten, bei den erkrankten Tieren folgendes Krankheitsbild beobachtet: Die Tiere zeigten Durchfall, der mitunter mit Blut und diphtherischen Massen vermischt war, magerten sehr schnell ab, wurden hinfällig und lagen völlig apathisch auf der Seite. Wurden solche Tiere in die Höhe gehoben, so knickten sie meist in den Fesseln zusammen. Dieses Einknicken konnte auch manchmal in einem früheren Stadium der Krankheit beobachtet werden. Bei fast allen erkrankten Tieren traten reichliches Tränen, bei sehr vielen diphtherische Beläge und Geschwüre von Erbsen- bis Walnußgröße an den Schleimhäuten des Maules und der Scheide auf. An den geöffneten Kadavern war eine schwere blutige Entzündung des Labmagens und des gesamten Darmes oder einzelner Darmteile nachzuweisen. An einzelnen Stellen des Magendarmkanals, besonders am Pylorus, an den Peyerschen und Solitärfollikeln traten in der Regel diphtherische und geschwürige Veränderungen auf. Die Leber war in der Regel sehr stark geschwollen, brüchig und von gelblicher Farbe, die Gallenblase erheblich vergrößert. Lichtenheld hebt hervor, daß im Gegensatze zum Katharrhalfieber, bei dem Erkrankungen der Haut und Trübung der Cornea (sehr oft auf beiden Augen) bei einem Drittel bis zur Hälfte der Fälle beobachtet wurden, in dem jetzigen Seuchengebiet nur einmal Hauterkrankung und dreimal Corneatrübung festgestellt werden konnten, und sagt, da die Corneatrübung einseitig war, sei es sehr wohl möglich, daß sie durch eine äußere Einwirkung verursacht worden sei und mit der Rinderpest in keinem Zusammenhang stand. Außerdem fehlten, wie Dr. Lichtenheld weiter hervorhebt, die bei dem Katarrhalfieber beobachteten mit geräuschvollem Atmen verbundenen Veränderungen der Luftwege.

Nach den Feststellungen des Regierungstierarztes Trautmann in Msanga, Nyangallo und Bahi im Bezirke Dodoma (Berichte vom



1., 9. und 30. Dezember 1912) bestanden in einer Herde von 70 kranken Tieren die auffälligsten Erscheinungen an den Augen und der Maulschleimhaut (Entzündung mit und ohne Erosionsgeschwüre), ferner traten Durchfall, Abmagerung, große Schwäche und Hinfälligkeit hervor, und die Sterblichkeit war hoch. Bei der Sektion von fünf Rindern fand Trautmann, daß die Kadaver abgemagert, die Augen-, Nasen- und Maulöffnung mit schmutzigem Schleime und die Afteröffnung mit Kot beschmutzt waren. Auf der Schleimhaut der Maulhöhle fanden sich graue, feinhäutige, stinkende Auflagerungen, Erosionsgeschwüre mit grauem Belag auf der Innenseite und am freien Rande der Lippen, auf der Backenschleimhaut, am harten Gaumen und unter der Zunge. Die Schlundschleimhaut war hochgradig gerötet und mit kruppösen Auflagerungen versehen. Im Labmagen bestanden bei allen Tieren Schwellung der Schleimhaut, starke Rötung namentlich auf der Höhe der Falten und regelmäßig in kleinerer oder größerer Zahl linsengroße Erosionsgeschwüre mit gerötetem und verdickten Rande und grauem Belag auf dem Grunde. Der Dünndarm wies schiefergraue Verfärbung der Schleimhaut oder starke strich- oder flächenförmige Rötungen mit plattenartigen kruppösen Auflagerungen und kleine Geschwüre auf. Im Dickdarm fanden sich diffuse und streifige Rötungen mit kruppösen Belägen, die z. T. förmliche Darmausgüsse bildeten. Die Gallenblase war stets groß und prall gefüllt, das Myokard und die Parenchyme der Leber und Nieren waren trüb geschwollen und fettig degeneriert. Die Lunge war blutreich und mit kleinen Entzündungsherden durchsetzt, das Muskelfleisch „mißfarben“, mürbe und leicht zerreißlich. Die Seuche verlief in diesen Fällen meistens rasch, akut, und endete 3 bis 6 Tage nach Ausbruch der offensichtlichen Erscheinungen in etwa 70 % der Fälle mit dem Tode.

Bei Kälbern, die mit Blut kranker Tiere geimpft worden waren und bei denen sich fünf Tage später die ersten Krankheitserscheinungen zeigten, stieg die Morgentemperatur bis 41,8 °, die Abendtemperatur bis 41,9 °.

Nach Münchgesang (Bericht vom 5. Mai 1913 über die Rinderpest und ihre Bekämpfung in Dodoma) war der Verlauf der Seuche dort sehr wechselnd. Man beobachtete einen akuten, schweren, und einen schleichenden, leichteren, Verlauf. Je länger die Rinderpest bestand, desto weniger heftig verlief sie bei Neuausbrüchen. Es erkrankten und starben vorwiegend nur kleinere



Jungrinder, größere Jungrinder und Großvieh nur sehr wenig und Saugkälber gar nicht. Die Ausbreitung der Rinderpest innerhalb einer Herde erfolgte meist langsam. Es erkrankte zunächst nur ein kleiner Teil der empfänglichen Rinder, darauf trat scheinbar ein Stillstand ein, bis dann nach 10—14 Tagen oder noch länger ganz plötzlich die Krankheit den größten Teil der Tiere ergriff. Ebenso verhielt es sich auch mit der Ausbreitung in einer Ortschaft selbst; deshalb nahm auch die Durchseuchung einer ganzen Ortschaft stets sehr lange Zeit in Anspruch. Den eigentlichen Krankheitserscheinungen ging bei den in der Hauptsache allein erkrankenden Jungrindern hohes Fieber (bis 42,6 °) voraus, ohne daß die Tiere offensichtliche Krankheitserscheinungen zeigten. Während dieser Zeit, 2 bis 3 Tage, fraßen die Tiere noch. Als erstes offensichtliches Krankheitsmerkmal stellte sich wässriger Ausfluß aus Nase und Auge ein. Die Tiere zeigten außerdem trüben Blick, glanzloses Haarkleid, Mattigkeit und standen apathisch mit halbgeschlossenen Augen und hängenden Ohren da. Die Futteraufnahme war unterdrückt, aber noch nicht gänzlich aufgehoben. Bei genauerer Untersuchung fand man geschwürige Veränderungen, besonders an der Innenfläche der Schleimhaut der Unterlippe, die meist eine ovale Form und einen strohgelben, diphtherischen Belag hatten. In diesem Stadium verharrten die Tiere 2—3 Tage. Im weiteren Verlaufe der Erkrankung steigerte sich die Mattigkeit zusehends. Der Ausfluß aus Nase und Auge wurde eitrig. Die Freßlust hörte gänzlich auf, die Tiere magerten ganz rapide ab und waren schließlich nicht mehr imstande, sich aufrecht zu erhalten. Bei Versuchen, sie aufzuheben, knickten sie in den Fesseln zusammen. Nach ungefähr vier Krankheitstagen setzte Durchfall ein; der Kot war zuerst wässrig-schleimig, dann mit Schleimhautfetzen und Blut durchsetzt. Das Absetzen des Kotes erfolgte in späteren Stadien ununterbrochen, unter Zuhilfenahme der Bauchpresse und unter Stöhnen und Zähneknirschen. Schließlich lagen die Tiere dauernd am Boden, den Kopf meist auf die Seite geschlagen, die Augen geschlossen, und man sah nur noch die Bauchpresse ab und zu arbeiten und die fast ununterbrochene Entleerung von Kot. Die Tiere selbst und die Entleerungen verbreiteten einen widerlich fadsüßlichen Geruch. In akut verlaufenden Fällen erfolgte der Tod nach 4—8 Tagen. Bei dem chronischen, milderen Verlaufe waren die Krankheitserscheinungen nicht so heftig. Die Tiere

magerten ebenfalls rapide ab, und gleichzeitig stellte sich meist eine Verdickung der Haut ein. Diese Hautverdickung auf dem skelettartig abgemagerten Körper verlieh den Tieren ein abstoßendes Aussehen, das durch die tief in die Höhlen zurückgesunkenen Augen, durch die Krusten in der Umgebung der Augen und Nase, die angetrockneten Kotmassen und die dadurch verursachte Hautentzündung an den Schenkeln, durch das glanzlose, aufgebürstete Haar, die gekrümmte Rückenhaltung und vollständige Apathie noch gesteigert wurde. Münchgesang bezeichnet dies als das typische Bild der Rinderpest. Derartig erkrankte Tiere gingen erst nach längerer Krankheitsdauer ein, meist nicht mehr an Rinderpest, sondern an einer infolge der Darmerkrankungen hervorgerufenen Septikämie. Die Rekonvaleszenz war eine äußerst langsame. So wurden z. B. bei Rindern in Handali, die am 24. Dezember 1912 erkrankt waren, noch Ende Februar 1913 Fieber und Krankheitserscheinungen gefunden. Der Prozentsatz der die Krankheit überstehenden Rinder war sehr gering; Münchgesang hat als höchsten 10 % gefunden.

Bei der Rinderpest in Mvumi und Umgebung, die das Großvieh ergriff, war der Krankheitsverlauf wie folgt: Die Rinder erkrankten sehr leicht, die sichtlichen Krankheitserscheinungen bestanden drei Tage. Sie äußersten sich in wäßrigem Nasen- und Augenausfluß, Fieber, vollständiger Freßunlust, Steifheit und Schmerzhaftigkeit in den Hintergliedmaßen, weshalb die Tiere fast dauernd lagen. Nach drei Tagen traten Besserung und sehr schnell Genesung ein. Todesfälle hat Münchgesang bei dieser Erkrankung nicht beobachtet. Bei den schwerverlaufenden Fällen der Rinderpest beim Großvieh entsprach das Krankheitsbild dem der Jungrinder, doch waren der gespannte Gang und die Schmerzhaftigkeit in den Hintergliedmaßen auch in diesen Fällen auffällig. Die verendeten Tiere wiesen stets entzündliche Veränderungen am Verdauungskanal auf, die an der Innenfläche der Lippen begannen, im Schlunde und in den ersten drei Magen fehlten, dagegen stets vom vierten Magen bis zum Ende des Mastdarmes vorhanden waren. Sie bestanden in einer hochgradigen Schwellung der Schleimhäute, die außerdem mit Blutungen von punktförmiger, diffuser, ringförmiger oder streifenartiger Anordnung durchsetzt waren. Charakteristisch war die früheinsetzende Geschwürbildung, die sich stets im vierten Magen und im Dünndarm, dagegen nicht regelmäßig



im Mastdarm fand. Bei kurzem Bestehen der Krankheit waren die Geschwüre im vierten Magen kreisrund, wie mit einem Locheisen geschlagen, und besaßen einen blutigen Grund. Sonst war der Geschwürgrund eitrig oder diphtherisch. Die diphtherischen Beläge waren graugelb und manchmal so erheblich, daß sie das ganze Darmlumen ausfüllten. Die Geschwüre entsprachen hinsichtlich ihres Sitzes der Anordnung der Lymphfollikel. Ein regelmäßiger Befund waren ferner Leberschwellung und Blutungen am Herzen. Die Gallenblase war meist, aber nicht immer vergrößert. Die Menge der Galle betrug bei ausgewachsenen Tieren bis zu 500 ccm. Die Beschaffenheit der Galle wechselte; sie war dünnflüssig, dickflüssig und breiartig, klar und sämig, dunkelgrün, braun oder schwarz. Als Ausnahme fand Münchgesang in einem einzigen Falle mit Regierungstierarzt Dr. Kolewe zusammen außer den entzündlichen Veränderungen der Schleimhaut des Darmes kleine entzündliche Veränderungen im Bereiche des Harnapparates, namentlich an der Schleimhaut der Harnblase. Die natürliche Ansteckung erfolgte nach den Feststellungen Münchgesangs im wesentlichen durch kranke Tiere, verseuchte Weiden, Personenverkehr und die Unsitte der Eingeborenen, Fleisch von verendeten Tieren an andere Ortschaften geschenkweise zu überlassen, was viel häufiger vorzukommen scheine, als bekannt werde.

Nach Wölfels Beobachtungen im Kilimandjarogebiet und in Umbulu (Zeitschrift für Infektionskrankheiten der Haustiere XIV. Band 7. Heft) verläuft die Rinderpest in den einzelnen Herden meist schubweise. Zuerst erkranken nur einige Tiere oder selbst nur ein Tier. Dann tritt eine Pause ein, nach der wiederum einige Tiere, dieses Mal meist mehr, erkranken und so fort. Am schwersten wird in der Regel das Jungvieh betroffen, doch kommen auch bei erwachsenen Tieren, wie Wölfel in Umbulu beobachtet hat, zahlreiche Todesfälle vor. Die Verluste in Umbulu schwankten, wie schon erwähnt, zwischen 16 und 50% und betrugen im Durchschnitt 30%. Die Inkubationszeit beträgt nach Wölfels Beobachtungen in seinen Versuchslagern und auf der Serumstation Engare nanjuki bei natürlicher Infektion etwa 5—7 Tage. Dann bekommen die Tiere hohes, meist schnell auf mehr als 40,5, oft über 41,5 ansteigendes Fieber, soweit es sich um im Stalle gehaltene Tiere handelt. Wölfel bemerkt, bei Rindern, die im Krale und auf der Weide gehalten wurden, seien die Körpertemperaturen sicher von der Außen-



temperatur abhängig und Abendtemperaturen bis über 40,0° nicht ohne weiteres als Fieber anzusehen. Die Differenzen zwischen Morgen- und Abendtemperatur betragen oft bis zu 3°. In der Regel verläuft dieses Fieber mit nur geringen morgendlichen Remissionen; meist betragen die Unterschiede zwischen Morgen- und Abendtemperatur 5/10 bis 1° und nur ausnahmsweise 2°. Das Fieber macht sich anfangs äußerlich kaum kenntlich, erst am 2. oder 3. Fiebertage werden die Tiere matt und bekommen rauhes Haar. In manchen Fällen kann man mit einsetzendem Fieber Muskelzittern beobachten. Die Pulszahl steigt in der Regel auf über 60 Schläge in der Minute; im vorgeschrittenen Stadium schlägt der Puls noch rascher und wird dann schwach und kaum fühlbar. Nach einigen Fiebertagen treten die ersten offensichtlichen Erscheinungen auf. Es bildet sich eine katarrhalische-fibrinöse Conjunctivitis mit anschließendem Tränenfluß aus. Die Conjunctiven sind höher gerötet und in manchen Fällen derart geschwollen, daß das Bild des Ektropiums entsteht. Die Skeralgefäße sind injiziert. In manchen Fällen greift die Entzündung, jedoch nicht immer beiderseits, auf die Cornea über. Die entstehende Keratitis kann bis zur perforierenden Ulceration mit ihren Folgen führen und hinterläßt dauernde Hornhauttrübungen. In der Regel entwickelt sich gleichzeitig mit der Conjunctivitis ein Nasenkartarrh, der sich bis zur diphtherischen Rhinitis steigern kann. Entsprechend dem Grade der Entzündung kann man schleimigen, schleimig-fibrinösen und eitrigen Nasenausfluß beobachten. Zuweilen geht die Entzündung auch auf den Kehlkopf und die Trachea über. In diesen Fällen husten die Tiere viel. Einmal fand W. als Komplikation eine Pneumonie. Auch beim Ausbleiben dieser ist die Atmung in der Regel beschleunigt. In schwereren Fällen ist sie unregelmäßig und die Exspiration erfolgt unter Stöhnen. Meist einen oder einige Tage später als die Conjunctivitis, beginnt eine multiple nekrotisierende Entzündung der Maulschleimhaut. Besonders am Zahnfleisch und der Unterlippenschleimhaut setzt der Prozeß fleckweise mit entzündlicher Rötung ein. Er verbreitet sich schnell und geht dann auch auf die Backenschleimhaut, die Zunge, den Zungengrund und den Gaumen über. Auf den entzündeten Schleimhautteilen entstehen hirsekorn- bis pfennigstückgroße, ovale bis runde, häufig unregelmäßig ausgebuchtete Stellen mit grauem Belage. In schwereren Fällen geht die Nekrose tiefer, und es entstehen Geschwüre, die mit gelben käsigen Massen bedeckt



sind. Sie können so zahlreich auftreten, daß sie miteinander verschmelzen und dann größere Flächen bilden. Gleichzeitig mit diesen Erscheinungen treten vermehrte Speichelbildung und schließlich Speichelfluß auf. Die Freßlust ist in der ersten Zeit nicht sehr vermindert, erst später wird sie erheblich geringer bis zum völligen Versagen des Futters. In dieser Zeit hört auch das Wiederkauen auf, und man kann Zähneknirschen häufig beobachten. Die Pansenbewegungen werden langsamer und schwächer. Die Kotentleerungen werden im vorgeschrittenen Krankheitsstadium unregelmäßig, bald ist der Kot weich, bald ist er fest. Schließlich bildet sich Durchfall aus. Er wird bald wäßrig, später blutig. Der Kot ist dann dunkel bis schwarz, sehr übelriechend und mit Blut, Schleim, Eiter und Schleimhautfetzen gemischt. In manchen Fällen wird fast reines Blut entleert. Häufig besteht Tenesmus. Kot, Blut und Schleim bilden bald eine feste Kruste in der Nähe des Afters und am Schweife dicht unterhalb des Schweifansatzes. Bei weiblichen Tieren entsteht nicht selten eine ulzeröse Vaginitis mit eitrigem Scheidenausfluß. Tragende Kühe verkalben oft schon in den ersten Trächtigkeitsmonaten. Die Milchsekretion geht erheblich zurück. Zuweilen tritt ein Exanthem, hauptsächlich an Wamme und Bauch, manchmal aber auch an anderen Körperstellen, z. B. dem Rücken, auf. Es bilden sich etwa linsengroße Knötchen, aus denen seröses Exsudat tritt, das die Haare verklebt. Das Ganze trocknet zu kleinen Krusten zusammen, die abfallen oder vom Tiere abgescheuert werden und dann kleine Erorionsgeschwüre zurücklassen. Auch hier können, wie im Maule, bei sehr zahlreichem Auftreten die Geschwüre zusammenfließen. Mit der stärkeren Ausbildung der offensichlichen Krankheitserscheinungen geht in der Regel das Fieber zurück und verschwindet schließlich ganz. Gleichzeitig, häufig jedoch schon vorher, werden die Tiere so matt, daß sie fast dauernd liegen. Man findet sie dann teilnahmslos, abgemagert, mit rauhem Haar und hängendem Kopf auf der Weide oder im Stall liegend. Aus den Lidsäcken ergießt sich in langen, zum Teil eingetrockneten Streifen schleimig-fibrinöses Sekret. Desgleichen läuft Eiter und Schleim aus der Nase und vereinigt sich mit dem Speichel zu langen herabhängenden Fäden. Die Umgebung des Afters, der Schweif und die Sprunggelenke sind mit Schleim, Blut und Kot besudelt, der fast dauernd entleert wird. Bei so schweren Erkrankungen kommt es in der Regel zum Exitus. Hier und da je-

doch genesen die Tiere, wenn auch sehr langsam. In sehr schnell verlaufenden Fällen tritt der Tod bereits ein, bevor die Symptome voll zum Ausbruch kommen. Aber auch bei langsamer verlaufenden Fällen können verschiedene Erscheinungen ausbleiben oder nur sehr schwach auftreten. So fehlt manchmal die Rhinitis vollkommen, oder der Durchfall bleibt aus, oder die Erscheinungen im Maule sind so leicht, daß sie in einigen Tagen wieder verschwunden sind, oder es tritt nur Fieber auf. Andererseits kann die Erkrankung einzelner Organe besonders schwer sein. Diese atypischen Fälle gehen zum Teil in Heilung über, zum Teil nehmen sie einen schleppenden Verlauf, der schließlich zum Tode führt. In anderen Fällen wiederum kommt es zu einem vorübergehenden Rückgang der Symptome, dem sehr bald eine Verschlimmerung folgt. Diesen zweiten Anfall ist Wölfel mit Münchgesang geneigt, nicht für Rinderpest, sondern für eine sekundäre Erkrankung zu halten. Das Krankheitsbild wird auf diese Weise sehr wechselnd. In Blut-, Drüsen- und Organausstrichen konnte Wölfel außer Piroplasma bigeminum und mutans als Mischinfektionen keine Krankheitserreger finden. Der Kot enthielt neben Bakterien, Leukocyten und Epithelzellen Wurmeier und Coccidiencysten. Da letztere oft fehlten und nicht in sehr großen Mengen auftraten, kamen sie als Krankheitserreger nicht in Frage. Bei den Zerlegungen ist das hervortretendste Merkmal die Erkrankung fast sämtlicher Schleimhäute, deren Intensität allerdings erheblich wechselt. Der Kadaver ist stark abgemagert, das Haarkleid rauh, die Umgebung von Augen, Nase und Maul mit eingetrockneten Krusten oder mit Schleim und Eiter bedeckt. In des Nähe des Afters und am Schweife findet sich eingetrockneter übelriechender Kot. Zuweilen ist die Haut mit erbsengroßen Knötchen und Borken oder Geschwüren bedeckt. Die Conjunctiven sind höher gerötet, in den Conjunctivalsäcken befindet sich schleimig-eitriges Sekret. In manchen Fällen ist die Cornea eines oder beider Augen diffus getrübt oder zeigt ein Geschwür im Zentrum. Die Herzbeutelflüssigkeit ist meist etwas vermehrt, manchmal trübe, das Epikard dann mit Fibringerinnseln bedeckt. Der Herzmuskel ist fettig degeneriert. Die Herzkammern sind mit gut geronnenem Blute gefüllt. Zuweilen findet man Blutungen unter dem Endocard. Die Nasenscheimhaut ist stets höher gerötet und geschwollen. In zahlreichen Fällen finden sich, meist auf den Nasenmuscheln, längliche mit graugelben käsigen

Massen bedeckte Geschwüre verschiedener Größe. An der Rachen- und Kehldeckelschleimhaut sind häufig kleine Blutungen vorhanden. In einemFalle fand Wölfel ein Geschwür im Kehlkopf. Die Gefäße der Trachealschleimhaut sind fast immer injiziert. Die Lungen sind kollabiert, rosarot und lufthaltig und je nach dem Blutgehalt auf der Schnittfläche trocken oder feucht. Nicht selten besteht interstitielles Lungenemphysen. Die Mediastinaldrüsen sind manchmal geschwollen und feucht, das Mediastinum ist hier und da sulzig infiltriert. Die Maulschleimhaut zeigt die bereits beim klinischen Befunde beschriebenen Veränderungen. In den Vormägen sind bis auf eine starke Füllung des Psalters mit trockenen Futtermassen Veränderungen nicht zu finden. Der Labmagen ist meist leer, manchmal enthält er schokoladenfarbene Flüssigkeit. Die Schleimhaut ist geschwollen, trübe, auf der Höhe der Falten hyperämisch und mit Haemorrhagien durchsetzt. In manchen Fällen ist die ganze Magenschleimhaut dunkelrot gefärbt. Meist am Pylorus findet man Geschwüre verschiedener Größe, die entweder mit grauen Auflagerungen bedeckt sind oder einen roten Grund haben. Der Dünndarminhalt ist dünnflüssig, die Schleimhaut des Dünndarms geschwollen und in nicht verstreichbare Querfalten gelegt, die in der Regel hyperämisch sind. Oft finden sich kleinste, bis zehnpfennigstückgroße Hämorrhagien. Auch hier ist zuweilen die ganze Darmschleimhaut dunkelrot gefärbt. Meist finden sich an der Ileocoecalklappe, nicht selten aber auch im Jejunum auf den Peyerschen Plaques Geschwüre und plattenartige Auflagerungen von gelbgrauer Farbe verschiedener Größe. Die Blinddarm- und Dickdarmschleimhaut ist geschwollen, die Submucosa manchmal sulzig infiltriert. Nicht selten sind auch hier mit Fibrin- und Blutgerinnseln bedeckte Geschwüre verschiedener Größe vorhanden. Der Mastdarm ist meist leer, wie ausgewaschen, und zeigt fleckige und streifenförmige Haemorrhagien, häufig auch Geschwüre. Die Leber ist geschwollen, gelbbraun, manchmal safrangelb und brüchig, dle Schnittfläche fettig glänzend, die Lobuli sind meist nicht sehr deutlich. Die Gallenblasenschleimhaut ist geschwollen und hyperämisch, in manchen Fällen zeigt sie Haemorrhagien und Geschwüre. Die Milz ist in der Regel etwas vergrößert, die Schnittfläche dunkelrot, die Trabekel sind nicht deutlich. Die Pulpa quillt etwas über die Schnittfläche hervor. Die Nierenkapseln sind leicht abziehbar, die Nieren vergrößert, graubraun und weniger fest als normal. Auf dem Schnitt erscheint



die Rindenschicht graubraun, die Grenzschicht hyperaemisch, die Markschicht meist blaß. Harn- und Harnblasenschleimhaut hat Wölfel, abgesehen von Komplikationen mit Texasfieber, nicht verändert gefunden. Die Scheidenschleimhaut zeigt zuweilen Hyperämie, manchmal Ekchymosen, Geschwüre mit diphtherischen Belägen und ist im letzteren Falle mit schleimig-eitrigem Sekrete bedeckt. In der Regel waren sonach nach Wölfel folgende Veränderungen zu finden: Conjunctivitis, Katarrh der Nasenschleimhaut bis Rhinitis diphtherica, Diphtherie der Maulschleimhaut, Gastro-Enteritis catarrhalis bis diphtherica, Hepatitis und Nephritis parenchymatosa, schwacher Milztumor und Cholecystitis. —

Was meine eigenen Befunderhebungen anbetrifft, so habe ich Gelegenheit gehabt, im Bezirke Aruscha, im Bezirke Muansa, im Nebenbezirke Mkalama natürlich erkrankte, ferner auf den provisorischen Serumstationen in Engare-Nanjuki und Mpapua künstlich infizierte Rinder zu untersuchen.

Im Bezirke Aruscha war zur Zeit meiner Anwesenheit bei dem Farmer Rhode auf Temi die Rinderpest in einer 59 Stück betragenden Zuchtviehherde aus Umbulu ausgebrochen, die hier vor der Ausfuhr nach Temi nur mit Rinderpestserum geimpft worden war. Der Transport war 4½ Wochen vorher angekommen, und etwa 2½ Wochen nach der Ankunft in Temi trat der erste Todesfall ein. Sechs Tage später starben zwei weitere Rinder und nach der hierauf vorgenommenen Serumimpfung im Verlaufe von weiteren sechs Tagen noch vier Rinder, die zur Zeit der Impfung bereits erkrankt waren. Als die Impfung erfolgte, waren infolge verspäteter Feststellung der Seuche bereits die meisten Rinder der Herde erkrankt. In der Herde wurden alte und junge Tiere von der Seuche betroffen. Die Erkrankungen begannen unter beiderseitigem Tränen, hierauf folgten Verstopfung und dann Durchfall. Die Freßlust war bei den gestorbenen Tieren bis zwei Tage vor dem Tode erhalten gewesen. Zwei schwerkranke Rinder, von denen das eine 4, das andere 7 Jahre alt war, waren stark abgemagert. Die Innentemperatur betrug 40,3 und 40,8 °, die Pulsfrequenz 92 und 114 Schläge in der Minute. Beide Tiere zeigten aus beiden Augen Tränenfluß, der sich durch eine feuchte Bahn auf beiden Seiten des Gesichts markierte. Die Lidbindehäute waren hochgerötet und geschwollen. Bei einem der beiden Tiere (Nr. II) bestanden an beiden Augen genau zentrale

Hornhautgeschwüre, von denen das am linken Auge vorhandene bereits zum Durchbruch und Vorfall der Iris geführt hatte. Aus den Nasenöffnungen floß schleimig-eitriges Sekret, das in der Umgebung der Nasenöffnungen zum Teil zu graubraunen Krusten eingetrocknet war. Auf dem nach Öffnung des Maules zu übersehenden Teile der Maulschleimhaut keine Geschwüre, dagegen bei dem einen Rinde (Nr. I) eine graue Verfärbung im Bereiche des aboralen Teiles des harten Gaumens. Ein Hautausschlag fehlt. Umgebung des Afters bei beiden Tieren mit dünnflüssigem, grünlichen Kote beschmutzt, der häufig in kleinen Mengen abgesetzt wird. Nach weiter Öffnung des Afters ist eine streifenförmige Rötung der Schleimhaut des Mastdarmendes erkennbar. Von den palpablen Lymphdrüsen sind die Kniefaltendrüsen beiderseitig geschwollen. Befund an den Lungen normal. Pansentätigkeit unterdrückt. Bewegungen der Gliedmaßen müde und träge. Empfindlichkeit der Haut herabgesetzt. Die Kuh Nr. I wurde zur Aufnahme des Sektionsbefundes getötet, wobei sich außer einer beiderseitigen Conjunctivitis folgende Veränderungen ergaben: Schleimhaut der Nasenhöhlen, des Kehlkopfes und der Luftröhre gerötet und geschwollen und mit schleimig-eitrigem Belage bedeckt. Auf der Schleimhaut des harten Gaumens im Bereiche der aboralen Hälfte ein weißer, käseähnlicher Belag, nach dessen Entfernung die Schleimhaut hellgrau, trübe und leicht zerklüftet erscheint. Die Schleimhaut des Labmagens gerötet und geschwollen und mit einer größeren Zahl kleiner Geschwüre behaftet, deren Grund grau und deren Ränder leicht erhaben und gerötet sind. Was Form und Größe der Geschwüre anbetrifft, so sind sie teils rund, teils länglich, teils linsengroß, teils größer als eine Linse. Ähnliche Geschwüre finden sich auch im Dünndarm, der außerdem fleckige Rötung und Schwellung und im Bereiche der Lymphfollikel umschriebene Nekrose aufweist. Die Mastdarmschleimhaut in parallel verlaufende Längsstreifen gelegt, die hochgerötet sind. Die zu den veränderten Teilen gehörigen Lymphdrüsen ebenso wie die Kniefaltendrüsen markig geschwollen. Leber rotbraun mit gelblichem Farbenton, Gallenblase vergrößert und mit dickflüssiger grüner Galle gefüllt. Myokard leicht getrübt, unter dem Epi- und Endokard punktförmige Blutungen. Lungen und Milz unverändert. Rindenschicht beider Nieren leicht getrübt.

In der Serumstation Engare-Nanjuki habe ich bei einem am 29. August mit Rinderpestblut infizierten und am 5. September ent-

bluteten Virus-Rinde den Obduktionsbefund erhoben. Das Tier hatte nach den Angaben des Leiters der Serumstation, Dr. Huber, als erstes Krankheitsmerkmal eine Erhöhung der inneren Körperwärme auf 41,0 ° gezeigt, die infolge der Entblutung wieder absank. Die in Engare-Nanjuki zur Virusgewinnung infizierten Tiere lassen außer Fieber, das am 3.—4. Tage eintritt, zunächst keine Krankheitserscheinungen erkennen, im Laufe der folgenden Tage treten Tränenfluß, rauhes, struppiges Haarkleid, Inappetenz, hierauf zuerst schleimiger, dann eitriger Nasenausfluß, rapide Abmagerung, Schwellung der Augenlider und Krustenbildung in ihrer Umgebung sowie Verstopfung auf. Weiter folgen unter Sinken des Fiebers Durchfall, Rötung der Maulschleimhaut und Auftreten von Geschwüren in ihr, namentlich an der Schleimhaut der Unterlippe. Die Geschwüre der Maulschleimhaut sind hirsekorn- bis erbsengroß, zuerst umschrieben, später konfluierend und mit gelbem, übelriechenden Belage versehen. Endlich wird der Durchfall dünnflüssig, und es tritt bei moribunden Tieren rapides Sinken der inneren Körperwärme ein, während bei Tieren, die weniger schwer erkrankt sind, die Innentemperatur mehr allmählich sinkt.

Bei dem am 5. September durch Entblutung getöteten Virusrinde habe ich folgenden Sektionsbefund aufgenommen: Beiderseitige Conjunctivitis und Rhimitis catarrhalis. Nasenschleimhaut mit schleimig-eitrigem Belage versehen. An der Seitenfläche des Zungenkörpers einige linsen- bis doppeltlinsengroße oberflächliche Geschwüre mit trübem, gelben, rauhen Grunde. Die Falten der Labmagenschleimhaut sind durch starke seröse Infiltration der Submukosa in schlotternde Wulste umgewandelt, die auf der Höhe zum Teil umschriebene dunkle Rötungen aufweisen. Der ganze Darmkanal weist nur schleimigen Inhalt auf, der im Zwölffingerdarm gelbe, im Leerdarm gelbe bis grüngelbe und im Hüftdarm graue Farbe besitzt. Die Schleimhaut des ganzen Dünndarms ist geschwollen; die Schwellung ist namentlich im Hüftdarm im Bereiche der Peyerschen Platten ausgesprochen, die als flache Wülste hervortreten. Schleimhaut des Blinddarmes geschwollen und längsstreifig gerötet. Die Schleimhaut des kaudalen Teiles des Mastdarmes in Längs- und Querfalten gelegt und mit zahlreichen punktförmigen und einigen größeren Blutungen versehen. Die zu den erkrankten Darmabschnitten gehörigen Lymphdrüsen mehr oder weniger geschwollen und saftreicher als normal. Leber geschwollen,

alle Ränder gerundet, leicht getrübt, graubraun mit kleinen insulären gelben Einlagerungen, Konsistenz weicher als normal; die gelben Einlagerungen erstrecken sich, wie ein Durchschnitt durch die Leber lehrt, auch in die Tiefe und betreffen je einen Leberazinus. Die Leberoberfläche und Schnittflächen erhalten an der Luft einen leichten gelblichen Farbenton. Gallenblase doppelt so groß als normal. Aus dem Gallenblasengang entleert sich auf Druck dunkelgrüne dickliche, langsam abfließende Galle. Beim Öffnen der Gallenblase an der Spitze kommt zunächst eine dunkelgrüne, geleeartige und dann eine dickflüssige Masse wie aus dem Gallenblasengange zum Vorschein. Insgesamt werden 200 ccm Galle aufgefangen, die in dicker Schicht schwarz-, in dünner olivengrün erscheint. Die an der Leber gelegenen Portaldrüsen sind mäßig geschwollen, etwas saftreicher und weisen auf der Schnittfläche punktförmige Blutungen auf. Milz in geringem Grade partiell geschwollen; Oberfläche an der Bandanheftungsstelle dunkelrot, im übrigen blaugrau, mit zahlreichen punktförmigen Blutungen in der Nähe der Gefäße. Schnittfläche dunkelrote Grundfarbe, in der sich die geschwollenen grauen Follikel deutlich abheben. Von den Nieren ist die Kapsel leicht und ohne Substanzverlust abziehbar. Linke Niere hellgraubraun, trübe. Auf dem Durchschnitt grenzen sich die Nierenschichten deutlich voneinander ab; Rindenschicht hellgraubraun und trübe, Markschicht deutlich gelb. An der rechten, untenliegenden Niere — der Kadaver liegt auf der rechten Seite — Oberfläche graubraun; in der graubraunen Grundfläche treten die Glomeruli als punktförmige gerötete Stellen deutlich hervor. Auf dem Durchschnitt hebt sich die graubraune Rindenschicht von der gelblichen Markschicht deutlich ab. Nierenlymphdrüsen mäßig geschwollen und saftreicher als gewöhnlich. Harnblase mit gelblichem, klaren Urine mäßig gefüllt; in der Schleimhaut der Harnblase sitzen vereinzelte punktförmige Blutungen. Lungen zusammengefallen, hellrosarot; Bronchial- und Mediastinaldrüsen mäßig geschwollen und saftreicher. Im Herzbeutel etwa 300 ccm einer tiefgelben, klaren Flüssigkeit. Unter dem Epikard zahlreiche punkt- und strichförmige Blutungen, namentlich im Bereich der Herzspitze und an der Grenze zwischen linker und rechter Kammer. Rechte Herzkammer enthält locker geronnenes Blut. Das Myokard ist graurot und getrübt. Unter dem Endokard punktförmige und etwas größere Petechien, namentlich im Bereiche der Papillarmuskeln.



Die Skelettmuskulatur ohne sinnfällige Veränderung. Bug- und Kniefaltendrüsen und auch einige andere Fleischlymphdrüsen leicht vergrößert und saftreicher als normal.

In Muansa war kurz vor meiner Ankunft die Rinderpest unter dem Viehbestande eines frachtfahrenden Buren ausgebrochen. Die beiden am schwersten erkrankten Rinder, die seit zehn Tagen krank waren und bereits subnormale Temperaturen (36,2 und 36,8 °) aufwiesen, wurden zur Aufnahme des Sektionsbefundes getötet. Bei dem einen der beiden Rinder (Nr. II) hatte Regierungstierarzt Dr. Gärtner im Kote zahlreiche Coccidien nachgewiesen. Beide Rinder waren sehr abgemagert, lagen apathisch am Boden, zeigten Tränen- und Nasenausfluß, starken Durchfall mit Entleerung grünlicher, mit Schleim untermischter Massen, trockenes Flotzmaul, auffällig kühle Hörner und Ohren, vollkommen unterdrückte Futter- und Getränkeaufnahme und völlig fehlende Rumination. Beim ersten Rinde ergab die Untersuchung der Maulhöhle das Vorhandensein eines fünfpfennigstückgroßen, scharf abgegrenzten Geschwürs in der Schleimhaut der Unterlippe. Nach der Tötung fanden sich beim ersten Rinde zahlreiche unregelmäßig begrenzte, flache Geschwüre in der Schleimhaut des harten Gaumens, ferner Schwellung der Labmagenschleimhaut, livide fleckige Rötungen in der Pylorusgegend, Schwellung der Zwölffingerdarm-, Hüftdarm- und Mastdarmschleimhaut ohne Rötung, Schwellung der Gekrösdrüsen, leichte trübe Schwellung der Leber, leichte parenchymatöse Myokarditis und Nephritis. Die Gallenblase war nicht auffällig vergrößert und dementsprechend auch die Gallenmenge nicht auffällig vermehrt, die Galle selbst war schwarzgrün und dickflüssig. Beim Rinde Nr. II war die Schleimhaut des Labmagens stark geschwollen, z. T. blaurot verfärbt, z. T., namentlich in der Pylorusgegend, mit grünlich-gelbem, leicht abstreifbaren, nicht zusammenhängenden, sondern mehr bröckligen kruppösen Belage versehen; unter dem kruppösen Belage war die Schleimhaut in eine trübe, gelbe Membran umgewandelt, die nicht ohne Substanzverlust der Schleimhaut zu entfernen war (Diphtherie). Die Schleimhaut des gesamten Darmkanals, vom Zwölffingerdarm bis zum Mastdarmende, war geschwollen, in Längs- und Querfalten gelegt, die z. T. auf der Höhe gerötet waren; sehr auffällig war die Rötung der Faltenkämme der Schleimhaut des Mastdarms. Im Bereich der Hüftblinddarmklappe war die Schleimhaut diphtherisch verändert. Die Leber ließ eine nur ganz geringe



parenchymatöse Degeneration erkennen. Die Gallenmenge war stark vermehrt, die Galle schwarzgrün und von dicklicher Konsistenz, die Gallenblasenschleimhaut leicht geschwollen und ramiform gerötet. Das Myokard war grau, trübe, welk und brüchig; unter dem Endokard waren zahlreiche Blutungen zu sehen. Die Milz war nur wenig vergrößert und im übrigen ohne Veränderungen. Die Nieren waren parenchymatös verändert. Die Lymphdrüsen des Verdauungsapparates waren stark, die übrigen Lymphdrüsen weniger stark geschwollen und saftreich.

Bemerkt s., daß beim Rinde Nr. II ein über den ganzen Körper verbreiteter Ausschlag bestand, der, wie die von mir vorgenommene Untersuchung ergab, durch Demodex folliculorum verursacht war. Dieser Ausschlag, der im Muansabezirk nicht selten zu sein scheint, kann mit dem Ausschlag verwechselt werden, der die subakut verlaufende, zur Heilung tendierende Rinderpestform begleitet, und nach dem die Rinderpest von den Eingeborenen in Usukuma als „Upele“ bezeichnet wird.

Weitere Gelegenheit zur Untersuchung rinderpestkranker Tiere bot das Krankenisolierlager in Kilalo im Bezirke Muansa. In dieses Lager waren 132 schwerkranke Tiere aus 12 verseuchten Beständen der Nachbarschaft eingeliefert worden, von denen 60 Stück bereits gestorben waren, als ich in Kilalo ankam. Alle in dem Konzentrationslager noch vorhandenen Tiere, unter denen sich Jungrinder und erwachsene Rinder (fünfjährig und darüber) befanden, machten einen schwerkranken Eindruck. Sämtliche zeigten Tränen und Durchfall, der bei einem Teile blutig war, und starke, bis skelettartige Abmagerung. Einige Tiere hatten ein krustöses Ekzem in der Hals- und Schultergegend. Nur ein Teil der Tiere nahm noch Futter auf. Die morgens ($7,^{30}$) bei sechs schwerkranken, mit starkem Durchfall behafteten Tieren aufgenommenen Temperaturen waren 37,6, 36,0, 37,1, 38,0, 38,5 und 35,6° (!). Ein über Nacht gestorbenes Jungrind mit lauter Milchzähnen zeigt an beiden Augen zentral gelegene Hornhautgeschwüre, deren Umgebung getrübt ist, im übrigen aber Veränderungen weder an der Maulschleimhaut, noch an der Schleimhaut des Labmagens. Die Leber ist parenchymatös verändert und leicht ikterisch, die Gallenblase sehr stark vergrößert und mit dickflüssiger Galle gefüllt. Der Dickdarm ist mit wässerigem Inhalt gefüllt. Die Schleimhaut des ganzen Darmkanals zeigt Zebrastreifung (postmortale Veränderung von Blutungen),



die Peyerschen Haufen weisen punktförmige und lentikuläre Geschwüre auf. Schwere Myokarditis und Nephritis parenchymatosa, zahlreiche Hämorrhagien unter dem Epi- und Endokard. Alle Lymphknoten mäßig geschwollen. Ein fünfjähriger schwerkranker, mit blutigem Durchfall behafteter Bulle wird zur Aufnahme des Obduktionsbefundes geschlachtet. Bei dem Tiere findet sich Schwellung der Schleimhaut des Labmagens und Zwölffingerdarms mit streifiger und fleckiger Rötung; die Schwellung ist besonders stark in der Pylorusgegend ausgeprägt. In der Schleimhaut des Blind- und Grimmdarms zahlreiche Blutungen, in der Grimmdarmschleimhaut außerdem an einer etwa handtellergroßen Stelle zahlreiche Geschwüre mit stark gerötetem Grunde. Die Schleimhaut des Endes des Mastdarms ist in Längs- und Querfalten gelegt und mit zahlreichen Blutungen durchsetzt. Die Leber macht einen fast normalen Eindruck, sie zeigt nur einen sehr leichten graubraunen Farbenton; Gallenblase sehr stark vergrößert, ihr Inhalt schwarzgrün und dickflüssig. Milz unverändert. Parenchymatöse Myokarditis und Nephritis. Ein zweiter zur Aufnahme des Obduktionsbefundes geschlachteter, etwa 1½—2 Jahre alter Bulle ist genau wie das gestorbene Jungrind auf beiden Augen mit zentralen Geschwüren, Hornhautgeschwüren und beginnender Trübung der Hornhaut in der Umgebung behaftet und weist ferner Schwellung der Schleimhaut des Labmagens und ein Geschwür im Ohr, ferner Schwellung und Geschwüre im Bereiche der Schleimhaut der Ileozoekalklappe und zahlreiche punktförmige Blutungen in der Schleimhaut des Mastdarms auf. Die Leber ist graubraunrot, mäßig getrübt, die Gallenblase stark gefüllt, die Galle auffallend zähflüssig, fast fadenziehend, die Gallenblasenschleimhaut mit zahlreichen Blutungen durchsetzt. Schwere parenchymatöse Myokarditis, ferner ausgesprochene parenchymatöse Nephritis. Milz ohne Veränderung. Die Lymphknoten bei den beiden getöteten Bullen zeigen die gleiche Beschaffenheit wie bei dem ersten sezierten Rinde.

Endlich bot noch ein beim Jumben Barabarra bei Mkalama angelegtes Krankenisolierlager Gelegenheit zur Untersuchung einer größeren Zahl pestkranker Rinder. In der Jumbenschaft Pongorro brach im Anfang Oktober 1913 in sieben Akidaten die Rinderpest aus, aus denen die kranken Tiere in das Lager gebracht wurden. Von 30 isolierten Rindern waren bis zu meinem Eintreffen 17 gestorben. Bei den gestorbenen Tieren hatten Tränenfluß, Durchfall,



der bei einem Teile der Tiere mit häufiger Entleerung kleiner Mengen blutigen, z. T. auch schaumigen Kotes einherging, Geschwüre an der Unterfläche der Zunge, Mattigkeit und sehr starke Abmagerung bestanden. Corneatrübung war bei keinem der Tiere nachzuweisen gewesen. Bei dem überlebenden Reste der isolierten Tiere, unter denen sich Jungrinder und ältere Tiere mit vier und mehr Ersatzzähnen befanden, waren Tränen, Durchfall mit Entleerung hell- und dunkelbrauner, mit schleimigen und blutigen Beimengungen versehenen Kotmassen, krustöses Ekzem der Haut, kruppös-diphtherische Veränderungen an verschiedenen Stellen der Maulschleimhaut (Innenfläche der Lippen, Zahnfleisch und Unterfläche der Zunge seitlich vom Zungenbändchen), aashaft stinkender Geruch aus dem Maule, Mattigkeit und Abmagerung nachzuweisen. Bei zwei schwerkranken Kälbern bestand Nekrose des unteren Drittels des Schwanzes. Zur Aufnahme des Sektionsbefundes getötete Rinder ließen folgende pathologisch-anatomische Veränderungen erkennen: I. Ein Jungrind mit lauter Milchschneidezähnen, das vor der Tötung Tränen, ein Geschwür am zahnfreien Rande des Oberkiefers und blutig-schleimigen Durchfall gezeigt hatte, wies bei der Sektion einen kruppösen Belag auf dem aboralen Drittel des harten Gaumens und auf dem Gaumensegel auf. In der Labmagenschleimhaut saßen mehrere linsengroße Geschwüre mit blutigem Grunde und ein unregelmäßig geförmtes, in Heilung begriffenes Geschwür, ferner kleine fleckige Blutungen. Der Dünndarm war zusammengefallen und mit einer geringen Menge gelben und gelbgrauen Schleimes gefüllt, seine Schleimhaut geschwollen und im Bereich einer Peyerschen Platte mit einem oberflächlichen, halblinsengroßen Geschwür versehen. Schleimhaut des Blinddarms leicht geschwollen und fleckig gerötet. Schleimhaut des Mastdarms geschwollen, quergefaltet und mit zahlreichen kleinen Blutungen versehen. Leber leicht vergrößert und gelbbraun; Gallenblase um das Doppelte vergrößert und mit dunkelgrüner, zäh-schleimiger Galle gefüllt. Milz ohne Veränderung. Rindenschicht der Nieren graubraun, trübe, Markschicht gelb; in der Rindenschicht punktförmige Blutungen. Herz ziemlich gut kontrahiert, Herzmuskel leicht graubraun, Konsistenz ziemlich fest, Petechien unter dem Endokard und Epikard, unter letzterem namentlich im Bereiche der Herzspitze. Im Herzlappen der Lunge ein umschriebener mortifizierender Entzündungsherd, über dem die Pleura mit einem fibrinösen Belage



versehen ist. II. Bulle mit vier Ersatzschneidezähnen. An der Unterfläche der Zunge mehrere Geschwüre von der Ausdehnung des Durchmessers einer Erbse mit gelbem Belage. Auf der Schleimhaut des Kehlkopfes in der Nähe der Stimmbänder ein kruppöser Belag. Labmagenschleimhaut geschwollen und gerötet, die Falten schlotternde Wülste, in der Pylorusgegend umschriebene kleinere und größere nekrotische Herde, die zum Teil am Rande in Abstoßung begriffen sind (beginnende Geschwürsbildung) und ein zehnpfennigstückgroßes, am Grunde noch mit graugelben nekrotischen Teilen bedecktes Geschwür. Schleimhaut des ganzen Darmkanals geschwollen, z. T. in Falten gelegt, und mit punktförmigen und fleckigen Rötungen versehen. Sehr stark geschwollen und von gleichmäßig grauroter Farbe ist die Schleimhaut des Zwölffingerdarmes. In der stark geröteten Schleimhaut des Leer- und Hüftdarmes zerstreut hirsekorngroße nekrotische Herde (Follikel) und oberflächliche Geschwüre, ferner erbsengroße nekrotische Herde und dieser Größe entsprechende Geschwüre. In einer langen Peyerschen Platte, die stärker gerötet ist als die Umgebung, zahlreiche hirsekorngroße trübe Herde (Follikel) und ein etwa erbsengroßer, in das Darmlumen vorragender, am Rande von der Unterlage losgelöster nekrotischer Herd. Ähnlich sind noch mehrere andere Peyersche Platten verändert. Schleimhaut des Blinddarms in Längsfalten gelegt; auf der Höhe der Falten dicht hintereinander angeordnete punktförmige Blutungen. Mastdarmschleimhaut stark geschwollen, in Querfalten gelegt und von zahlreichen punktförmigen Blutungen durchsetzt. Leber leicht vergrößert, Oberfläche und Schnittfläche gelbgraubraun. Gallenblase stark gefüllt mit Galle von schleimiger Konsistenz, Gallenblasenschleimhaut geschwollen, Blutgefäße injiziert. Nieren dunkelgelbbraun (wie bei Xanthosis), Markschicht auffällig gelb gefärbt. Harnblase stark mit dunkelrotem Harne gefüllt (Komplikation mit Texasfieber). Milz stark geschwollen. Linke Herzkammer gut kontrahiert, rechte nicht; Myokard graurot, trübe, Herzklappen gelblich gefärbt. III. und IV. Zwei hochgradig abgemagerte Kälber. Bei einem davon ist die untere Schwanzhälfte nekrotisch. Die Tiere zeigen nur hochgradige Anämie, dagegen keine Merkmale der Rinderpest. Maulschleimhaut, Schleimhaut des Labmagens und des Darmkanals blaßgrau, wie ausgewaschen. Im Gekröse, in der Nierenkapsel und an den sonstigen Fettdepots keine Spur von Fettgewebe. Leber schwarzbraun, glänzend; Gallenblase

nicht vergrößert, Galle grasgrün, dünnflüssig. Nieren hellbraun. Milz klein. Myokard, Zunge und Skelettmuskulatur stark mit C. inermis durchsetzt. Allem Anschein hat es sich bei den beiden Kälbern um Anämie als Nachkrankheit der Rinderpest gehandelt.

Die von mir selbst aufgenommenen Befunde lehren, wie verschiedenartig das Bild der zur Zeit in Deutsch-Ostafrika herrschenden Rinderpest bei den einzelnen von der Seuche betroffenen Tieren sein kann, und bestätigen die Grundwahrheit, die einer der ersten Schilderer der Rinderpest, Lorinser, in dem Satze ausgedrückt hat: „Die Gesamtheit der Symptome, welche der Rinderpest eigen sind, wird niemals bei einem einzigen Kranken, kaum in einer kranken Herde, immer jedoch um so vollständiger wahrgenommen, je größer die Menge der kranken Häupter ist", und den Gerlach noch dahin erweitert hat, „daß weder bei einem Kranken noch in einer kranken Herde, sondern nur bei mehreren Herden verschiedener Rassen in verschiedenen Seuchen, Ländern und Jahreszeiten die Gesamtheit der Symptome und die Mannigfaltigkeit des Verlaufs erforscht werden können." Als Krankheitsmerkmale bei lebenden Tieren aber, die bei einem Tiere stets den Verdacht auf Rinderpest erwecken müssen, sind nach meinen Feststellungen zu bezeichnen:

Das gleichzeitige Vorhandensein von Tränenfluß und Durchfall mit hochgradigem Fieber im Anfang und normaler oder subnormaler Temperatur gegen das Ende der Krankheit. Verstärkt wird der Verdacht durch das Auftreten von diphtherischen Herden und Geschwüren in der Schleimhaut der Maulhöhle und von streifigen Rötungen der Schleimhaut des Endteils des Mastdarms. Bei gestorbenen oder getöteten Tieren erwecken den Verdacht auf Rinderpest kruppöse Beläge oder diphtherische Entzündung der Maulschleimhaut, der Schleimhaut des Labmagens, des Solitärfollikel oder Peyerschen Platten oder anderer Teile der Darmschleimhaut, streifige Rötung des Mastdarms oder Grimmdarms, die Vergrößerung der Gallenblase und die eingedickte Beschaffenheit der Galle und alle diese Abweichungen ohne eine spezifische Veränderung der Milz und der Nieren.

Die Veränderungen der Gallenblase und der Galle scheinen auch bei der Rinderpest in Deutsch-Ostafrika wie bei der europäischen Rinderpest, die nach der auffälligen Abweichung an der Gallenblase in früheren Jahrhunderten als „Großgalle“ bezeichnet worden ist, die konstantesten Merkmale der Seuche zu sein. Alle übrigen Veränderungen können wechseln, man wird jedoch bei genauer Untersuchung der Schleimhäute des Verdauungskanals an dem einen oder anderen Abschnitt (Maulhöhle, Labmagen, Dünn- oder Dickdarm) die eine oder andere der Rinderpest eigentümliche Veränderung feststellen können, wobei zu beachten ist, daß beim Küstenfieber an der Schleimhaut des Labmagens ähnliche Geschwüre wie bei der Rinderpest auftreten können.

Regelmäßig wird aber der **Sektionsbefund** im Zusammenhalt mit den während des **Lebens** zu beobachtenden Erscheinungen (Tränen, Durchfall und im Anfang hohes Morgenfieber) auch in einem Einzelfall eine bestimmte Diagnose zu stellen ermöglichen, deren Richtigkeit durch das seuchenhafte Auftreten der Krankheit über jeden Zweifel erhoben wird. Ein negativer Blutbefund ist im Einzelfalle ein Unterstützungsmoment, im positiven (Piroplasmen, Trypanosomen) dagegen kein Ausschließungsgrund, da die Piroplasmen- und Trypanosomeninfektion eine zufällige Komplikation sein kann. Letzteres ist zu betonen, da anscheinend schon auf Grund des positiven Befundes in einem eingesandten Blutpräparate ohne Rücksicht auf den Vorbericht von der Annahme eines Rinderpestverdachts und von der sofortigen Untersuchung einer verseuchten Herde Abstand genommen worden ist.

5. Ist die Rinderpest auf andere Haustiere, insbesondere auf Schafe und Ziegen, übertragbar?

Fragen der Brauchbarkeit der Schafe und Ziegen zur Reinigung des Rinderpestvirus und zum Transport für die Durchführung der Simultanimpfung.

Eine für die Bekämpfung der Rinderpest nicht unwichtige Frage ist, ob sie beim natürlichen Seuchengang außer auf das Rind auch auf andere Haustiere, insbesondere auf das Schaf und die Ziege, übergeht. Die Frage ist strittig. Nach älteren, beim Herrschen der Seuche in Europa gemachten Erfahrungen und Beobachtungen



scheinen Schafe und Ziegen an der Seuche erkranken zu können. Röll wies 1851 auf das Vorkommen rinderpestähnlicher Erkrankungen bei Schafen zur Zeit des Herrschens der Rinderpest hin. Maresch gibt an, beim Auftreten der Seuche in Böhmen im Jahre 1861 seien in acht verseuchten Gehöften von 310 Schafen 144 an der Rinderpest erkrankt und 71 gefallen. Maresch will auch eine Übertragung der Rinderpest von Schaf auf Schaf und zurück wieder vom Schaf auf das Rind beobachtet haben; die Inkubationszeit betrug nach Maresch 6—9 Tage. Galámbos berichtet fast zur gleichen Zeit über Ansteckung von Schafen, als die Rinderpest in Ungarn herrschte; die Inkubationszeit habe 3—4 Tage, der Verlust 25—30 % betragen. Nach Chicali wurde die Rinderpest auf Sizilien in den Jahren 1863—1865 eine „wahre Schaf- und Ziegenpest", nachdem sie den Rindviehbestand vernichtet hatte, und an deren Stelle Schafe und Ziegen gekommen waren; zuerst seien 30, später 70 % der Ziegen gestorben. Wie Lemaitre berichtet, soll 1864 die Rinderpest auch in Ägypten unter Schafen und Ziegen aufgetreten sein, deren Kadaver zu Tausenden auf der Straße von Syrien nach Cairo zu sehen gewesen seien. Andererseits weist Gerlach darauf hin, „daß die Rinderpest ganz Europa wiederholt überschwemmen und Millionen von Rindern vernichten konnte, ohne die Übertragung auf Schafe und Ziegen vor Augen zu führen". Gerlach erklärt diesen Widerspruch dadurch, daß die Empfänglichkeit der Schafe und Ziegen für die Erkrankung an Rinderpest sehr gering ist, daß das Pestkontagium sehr intensiv einwirken müsse, um beim Schafe zu haften, und daß namentlich die Ansteckung in freier Luft schwer erfolge.

In Deutsch-Ostafrika sind beim jetzigen Seuchenzug Erkrankungen von Schafen und Ziegen an Rinderpest nicht beobachtet worden. Manleitner führt in einem Bericht an, daß nach den Aussagen der Eingeborenen auch bei der verheerenden Rinderpestepizootie, die im Jahre 1892 in Deutsch-Ostafrika aufgetreten ist, Schafe und Ziegen an der Seuche nicht zugrunde gegangen seien, und daß dieser Umstand für die Masai zum Teil die Errettung vom Hungertode gewesen sei, nachdem ihre Rinderbestände durch die Seuche vernichtet worden waren. Als Gerlach die Rinderpest im Jahre 1865 in Südholland studierte, fiel ihm auf, daß von den Schafen, die sich ein Vierteljahr lang auf der Weide mit kranken und genesenden Tieren in engster Be-



rührung befunden hatten, augenscheinlich keines an Rinderpest erkrankt war. Er impfte deshalb drei Schafe und eine Ziege mit Rinderpestmaterial. Die Impfung haftete bei allen Tieren. Schon am fünften Tage war die „erste Spur" der gelungenen Übertragung durch eine Temperaturerhöhung angedeutet, und in den nächsten Tagen bildete sich die Pest weiter und deutlich aus; alle Tiere erkrankten jedoch nur in geringem Grade, und keiner der Impflinge ist gestorben. In diesem Zusammenhang ist auch an einen Versuch zu erinnern, den der Tierarzt Bleiweiß im Jahre 1865 angestellt hat, um zu prüfen, ob die Rinderpest vom Schafe auf das Rind zurückübertragen werden kann, und der von Erfolg war, ferner an den von Robert Koch anläßlich der Rinderpestepizootie in Südafrika gewiesenen Weg, das Schaf als Transportmittel für Rinderpestvirus zu benützen. Koch hatte in der Absicht, ein Verfahren zu finden, mit Hilfe dessen der Ansteckungsstoff der Rinderpest soweit abgeschwächt wird, daß er sich zur Schutzimpfung verwenden läßt, zwei Übertragungsversuche an je einem Kapschaf, einem Merinoschaf, einer Kapziege und einer Angoraziege gemacht. Diese Tiere litten in der Folge nicht an auffälligen Krankheitserscheinungen, aber sie bekamen sämtlich nach einer Inkubationsdauer von 2—3 Tagen eine der Rinderpestkurve analoge Temperatursteigerung. Bei der Übertragung des Ansteckungsstoffes in zweiter Generation auf zwei Kap- und zwei Merinoschafe, zwei Kap- und Angoraziegen zeigte nach Koch die beginnende Temperatursteigerung, daß es möglich ist, diese nach seiner Ansicht abgeschwächte Rinderpest innerhalb von Schafen und Ziegen weiter zu übertragen. Die Übertragungsversuche wurden bis zur siebenten Generation fortgesetzt. Ein aus der zweiten Generation mit dem Blute einer Angoraziege infiziertes Rind erkrankte unter allen Erscheinungen der Rinderpest; der Krankheitsverlauf war ein ziemlich schwerer, aber das Tier überstand die Krankheit. Ferner wurden, nachdem die Rinderpest fünfmal durch Ziegen und Schafe gegangen war, von einer Kapziege, Angoraziege, einem Merino- und Kapschaf je ein Rind infiziert. Alle vier Tiere sind nach einer auffällig kurzen Inkubationsfrist fast zur selben Stunde unter starker Temperatursteigerung erkrankt; zwei sind nach 7—8tägiger Krankheit an so schwerer Rinderpest gestorben, daß es den Anschein hatte, als ob die Rinderpest an den Schafen und Ziegen zu einer virulenteren Form herangezüchtet worden sei. Nach einem weiteren



Versuche hielt es Robert Koch dagegen für wahrscheinlich, daß das Rinderpestvirus durch wiederholte Passagen durch Ziegen „tatsächlich, wenn auch langsam“ abgeschwächt werde.

Was von Koch im Jahre 1896 für die südafrikanischen Schafe und Ziegen festgestellt worden ist, braucht für die deutsch-ostafrikanischen Schafe und Ziegen nicht zu gelten, zumal da die Rinderpestepizootie, bei der Koch seine Versuche angestellt hat, einen ganz anderen Charakter hatte als die zur Zeit in Deutsch-Ostafrika herrschende. Die Frage muß daher in Deutsch-Ostafrika erneut geprüft werden.

Auf meinen vom Kaiserlichen Gouverneur in Deutsch-Ostafrika gebilligten Vorschlag sollen vom Veterinärbakteriologen Dr. Wölfel im Tierseucheninstitut in Mpapua Versuche darüber angestellt werden, ob das ostafrikanische Schaf und die in Ostafrika heimische Ziege für Rinderpest empfänglich sind, ob sie unter natürlichen Verhältnissen an der Seuche erkranken, und ob die Verkehrsbeschränkungen für Schafe und Ziegen und deren Häute aus verseuchten Bezirken aufrecht zu erhalten sind. Die Klärung dieser Frage ist für die Verhütung der Verschleppung der Seuche von Bedeutung. Ein vom früheren Regierungstierarzt Schaele in Muansa (Bericht vom 9. Mai 1913) bei je drei Schafen und Ziegen mit je 2 ccm Rinderpestblut angestellter Infektionsversuch hat — entgegen der Annahme des Versuchsanstellers — ein negatives Ergebnis gehabt, da bei keinem Tiere Fieber aufgetreten ist. Ferner ist die Angabe in einem Berichte des früheren Regierungstierarztes Dr. Sommerfeld vom 26. Dezember 1909, daß auch „durch das Reagieren zweier mit Blut infizierter und mit Fäkalien erkrankter Tiere gefütterter Ziegen“ die Diagnose Rinderpest gestellt werden mußte, unverwertbar, da Sommerfeld die gestellte Diagnose später widerrufen hat, und da aus seinen Angaben nicht zu ersehen ist, in welcher Weise die Ziegen reagiert haben. Dr. Manleitner (Bericht aus Aruscha vom 3. August 1912) ließ vom 22. Mai bis zum 3. August 1912 je zehn gesunde Schafe und Ziegen mit einer Rinderpestherde zusammen weiden und außerdem Tränke und Kraal gemeinsam benutzen, ohne daß bei diesem den natürlichen Verhältnissen entsprechenden Infektionsmodus eine Erkrankung bei den Schafen und Ziegen und den von ihnen geborenen Lämmern auftrat.

Ferner sollen die für die Durchführung der simultanen Schutzimpfung sehr wichtigen Fragen experimentell geklärt werden, ob



man deutsch-ostafrikanische Schafe oder Ziegen zur Reinigung von Rinderpestvirus, das auf Schafe nicht übertragbare Piroplasmen enthält, benutzen und ob man das Rinderpestvirus in voller Virulenz im Schaf- oder Ziegenkörper transportieren kann. Das aus dem Körper pestkranker Rinder entleerte Blutvirus verliert bekanntlich in verhältnismäßig kurzer Zeit (etwa 50 Stunden) seine Virulenz, kann also in vitro auf weitere Strecken nicht versandt werden. Der Transport im Rinderkörper ist an sich, ferner mit Rücksicht auf die Gefahr der Seuchenverschleppung und die frühzeitige schwere Erkrankung der mit vollvirulentem Ansteckungsstoff infizierten Rinder viel schwieriger als derjenige im Körper von Schafen und Ziegen.

Schafe und Ziegen lassen sich auch im Felde leicht transportieren, der Transport läßt sich ferner so bewerkstelligen, daß die Ausscheidungen der Tiere nicht verstreut werden, und die später einsetzende und leichter verlaufende Erkrankung ermöglicht einen Transport über weitere Strecken. Wenn die in Mpapua auszuführenden Versuche zeigen, daß man das Rinderpestvirus im Schaf- oder Ziegenkörper ohne Beeinträchtigung seiner Virulenz versenden und mit sich führen kann, ist es möglich, den Impftierärzten ein Virus von bestimmter, den Erfolg der Impfung unbedingt sichernder Virulenz zur Durchführung der Simultanimpfung zur Verfügung zu stellen, und die Impftierärzte sind in der Lage, die Simultanimpfung auszuführen, auch wenn akut kranke Rinder, die allein ein zuverlässig wirksames Virus liefern, in einer verseuchten Gegend nicht mehr zur Verfügung stehen. Dieser Fall war zur Zeit meiner Anwesenheit im Schutzgebiet in einigen Landschaften bereits eingetreten.

6. Maßnahmen zur Bekämpfung der Rinderpest.

Das Gouvernement von Deutsch-Ostafrika hat, nachdem durch die Versuche des Regierungstierarztes Dr. Manleitner und des Veterinärbakteriologen Dr. Wölfel festgestellt worden war, daß im Schutzgebiet Rinderpest herrscht, sofort umfassende Maßnahmen zur Unterdrückung der Seuche getroffen.

Die verseuchten Bezirke wurden gegen den Zu-, Durch- und Abtrieb von Rindern, Schafen und Ziegen gesperrt. Ferner wurde die Ausfuhr von Samli (Butterschmalz) und von Häuten aus den Bezirken an die Bedingung geknüpft, daß das Samli auf mindestens

60^0 erhitzt wurde, was bei seiner Herstellung regelmäßig geschieht, und daß die Häute an der Sonne getrocknet worden waren. Durch die völlige Austrocknung wird der Ansteckungsstoff der Rinderpest vernichtet. Als Maßstab für die Beurteilung, ob die Häute hinreichend getrocknet wurden, ist den beteiligten Stellen mitgeteilt worden, daß ausreichende Trocknung dann vorliege, wenn die Häute sich nicht mehr in Falten schlagen lassen und beim Beklopfen einen klingenden Ton geben. Da man diesen Grad der Austrocknung auch durch Trocknung im Schatten erreichen kann, ist durch Versuche im Tierseucheninstitut in Mpapua zu prüfen, ob nicht durch die Trocknung der Häute im Schatten bis zu dem angegebenen Grade das Virus der Rinderpest in gleicher Weise zerstört wird wie durch das Trocknen an der Sonne. Diese Versuche haben eine wirtschaftliche Bedeutung, da der Wert der Häute durch die Trocknung in der Sonne bedeutend verringert wird. Die in Deutschland geltenden Bestimmungen knüpfen die Erlaubnis zur Einfuhr von Häuten aus Ländern, in denen Rinderpest seit langer Zeit dauernd herrscht, wie aus Rußland, der Türkei, Ägypten, Asien, lediglich an die Bedingung, daß die Häute vollkommen trocken sind, und diese Einfuhrbeschränkung hat bis jetzt vollkommen ausgereicht, um die Einschleppung der Rinderpest aus den bezeichneten Ländern zu verhüten. Es sei auch an einen Versuch von Robert Koch erinnert, der zur Gewinnung eines Rinderpestimpfstoffes (Vakzins) Rinderpestmaterial trocknete und das getrocknete Material auf gesunde Tiere übertrug. Mehrere Tiere, an die er Dünger, Fleisch, Haut von Rinderpesttieren nach 14tägigem Eintrocknen an einem schattigen Platze verfüttert hat, sind gesund geblieben. Dieser Versuch bestätigt die tierärztliche Erfahrung, daß der Trocknungsprozeß eines der einfachsten und besten Verfahren ist, um Rinderpestmaterial unschädlich zu machen.

Ferner wurde vom Gouvernement sofort Rinderpestserum aus fremden Seruminstituten (Cairo und Kabete) verwandt und, nachdem vom Reichs-Kolonialamt die erforderlichen Mittel genehmigt worden waren, mit der Herstellung von spezifischem Serum im Schutzgebiet selbst begonnen. Von dem vom Gouvernement bei Ausbruch der Rinderpest in Britisch-Ostafrika vorsichtshalber aus Cairo bezogenen Serum waren nach Feststellung der Rinderpest in Deutsch-Ostafrika noch 12000 Dosen vorrätig. Ferner

sind über 15 000 Dosen aus Kabete bezogen worden. Bei dem aus dem Auslande bezogenen Serum stellte sich seine sehr lange Haltbarkeit heraus. Das ältere fremde Serum wurde vor der Verwendung auf seinen Schutzwert geprüft, bei dem von Kabete in Britisch - Ostafrika bezogenen, frisch hergestellten Serum wurde der in Kabete ermittelte Schutzwert seiner Verwendung zugrunde gelegt.

Im Schutzgebiet selbst wird Rinderpestserum in der provisorischen Rinderpestserumstation in Engare-Nanyuki und im Tierseucheninstitut in Mpapua hergestellt. Der Veterinärbakteriologe Dr. Wölfel hat in Engare-Nanyuki am Meru ein für eine Serumstation sehr geeignetes, weil durch natürliche Grenzen von der Nachbarschaft abgeschlossenes und mit ausreichender Weide versehenes Gelände ausgesucht, die Station in durchaus zweckdienlicher Weise eingerichtet und klare, bindende Regeln für ihren Betrieb aufgestellt. Nach ihrer Einrichtung ist die Station dem Regierungstierarzt Dr. Huber übergeben worden, der sie den Anweisungen Wölfels entsprechend mit anerkennenswertem Geschick leitet, so daß eine Betriebsstörung durch Einschleppung einer Seuche oder Ausgehen des Virus vermieden wurde und eine regelmäßige, dem Versuchstierbestand entsprechende Serumproduktion stattfinden konnte. Die Serumstation liegt im Wald- und Wildreservate an der Ostseite des Meruberges, etwa in 1650 m Höhe und ist ungefähr 1000 ha groß. Die Weide und Serumstation in Engare-Nanyuki ist nach Osten durch den tief eingeschnittenen Engare-Nanyuki, nach Norden und Süden durch Urwald und nach Westen durch Berge begrenzt. Das Ausbrechen von infizierten Tieren nach Osten hindert der Engare-Nanyuki; was in den Wald und nach den Bergen ausbricht, wird von Raubzeug (Leoparden und Hyänenhunden) gerissen und dadurch unschädlich gemacht. In der Nähe der Station äsendes Wild wird abgeschossen. Die Station selbst ist durch Bäche in einzelne Schläge geteilt. Die nördlichsten werden als Quaranteneweide und Weide für das Reservevieh benutzt; beide sind mit je einem Stalle versehen und durch einen doppelten, 20 m voneinander entfernten Dornzaun getrennt. In der Nähe des Flußüberganges, des Eingangs zur Station, liegt der sog. Empfangskraal, der aus zwei durch einen Meßgang miteinander verbundenen Krälen besteht. In den ersten Kraal wird das ankommende Vieh gebracht; hier wird es klinisch untersucht und bis zur Beendigung der mikro-



skopischen Blutuntersuchung festgehalten. Die einwandfreien Tiere werden durch den Meßgang in den zweiten Kraal getrieben und hierbei in dem Gange zur Beseitigung etwa anhaftender Zecken gründlich mit „Coopers Dip“ (1 Löffel auf 1 Liter Wasser) abgewaschen. Alsdann kommen die Tiere auf die Quarantäneweide. Zwischen Reserveviehweide und Hauptweide liegt die Reserveweide. Auf einem Hügelrücken sind die Wohnbanden für die Europäer errichtet. Der Leiter der Station, dem 2 weiße Veterinärgehilfen, 5 eingeborene Jungen, 6 Askaris und 18 Hirten unterstellt sind, vermag von seiner Wohnbanda aus das Gelände zu übersehen. 500 m südlich davon stehen die Laboratoriums- und Serumbanda; erstere dient zum Mikroskopieren, für die Schreibarbeiten usw., letztere zur Serumbereitung. Die Serumbanda zerfällt in drei Abteilungen. Ein nach drei Seiten offener Raum ist für die verschiedenen bei der Serumgewinnung notwendigen Operationen an den Tieren (Entblutung, Immunisierung und Blutentnahme) bestimmt. In dem zweiten Teile wird das Blut der immunisierten Tiere zur Serumabscheidung aufgestellt, das Serum in die Sammelflaschen und schließlich in die Versandflaschen gefüllt. Der dritte Raum dient zur Aufbewahrung des Serums und ist deshalb möglichst dunkel gehalten. In einem Winkel an den westlich abschließenden Bergen liegt der von einem Dornverhau umgebene Stall für die Virustiere. Auf dem südlich anschließenden Weideteil liegt der Stall für die in der Blutentnahmeperiode befindlichen Ochsen und der Hauptstall für die übrigen Serumochsen. Sämtliche Ställe sind mit Hütten für Hirten und Wächter versehen. Von dem Hauptstall führen drei Wege zu der eigentlichen Weide, die durch Dornzäune in ebensoviel Schläge geteilt ist. Nach dem Eingang zu wird sie ebenfalls durch einen Dornverhau abgegrenzt. Der Teil der Anlage, auf dem mit infektiösem Material gearbeitet wird, ist durch einen Sumpf vom übrigen Teil der Anlage getrennt. An Weide stehen dem Institut etwa 800 ha zur Verfügung. Das bebaute Gelände umfaßt etwa 10 ha. Zur Zeit meiner Besichtigung befanden sich in Engare-Nanyuki 72 Serumochsen, die in Gruppen zu je 8 Stück entblutet wurden.

Das Hochtreiben der Tiere geschieht mit einem Virus „Umbulu“ und einem Virus „van Wyk“, von denen das stärkere fortgezüchtet werden soll, in folgender Weise: Zunächst wird ihnen die Grundimmunität durch Simultanimpfung beigebracht, falls sie nicht bereits

simultan geimpft sind. Bei der Grundimmunisierung im Institute wird die Serumdosis möglichst niedrig gewählt, um eine kräftige Reaktion zu erzielen. Nach vier Wochen Ruhe erhalten die Tiere je 1000 ccm virulentes, zitriertes Blut und nach zwei weiteren Wochen 3000 ccm; es wird in Mengen zu 100 ccm über den ganzen Körper verteilt subkutan injiziert. Nach Ablauf der Reaktion, etwa 14 Tage nach der zweiten Hyperimmunisierung, beginnt die erste Blutentnahmeperiode mit sechsmaliger Blutentnahme und jedesmaliger Entnahme von $3^{1}/_{2}-4^{1}/_{2}$ Liter Blut, je nach der Größe des Tieres. Die Blutentnahmen folgen sich mit viertägigen Pausen. Nach der ersten Blutentnahmeperiode erhalten die Rinder drei Wochen Ruhe und werden dann nochmals mit 3000 ccm virulenten Blutes behandelt, um nach weiteren drei Wochen wieder zur Blutentnahme bereit zu sein. Der so entstehende Turnus von dreimal drei Wochen wird so lange wiederholt, bis die Tiere nicht mehr für die Serumgewinnung brauchbar sind. Die ausgedienten Serumochsen werden verkauft oder vertauscht. Das Virus wird von Jungrindern, ausnahmsweise auch Kälbern, gewonnen, denen 5—10 ccm virulentes Blut injiziert wird. Die Tiere reagieren gewöhnlich am 3. bis 5. Tage nach der Infektion mit Fieber; am 7. bis 8. Tage treten die ersten Krankheitserscheinungen auf. Durch Blut- und Drüsenuntersuchungen, die während des Fiebers täglich wiederholt werden, werden andere Krankheitsursachen ausgeschlossen und vor allem die Weiterimpfung von Piroplasma bigeminum, Piroplasma mutans und Anaplasma marginale verhindert. Den Virustieren werden drei Tage nach Eintritt des Fiebers 3—5 Liter (Kälbern 1 Liter) und am vierten Tage die gleiche Menge Blut oder weniger aus der Jugularis entnommen. Zeigt sich das Tier hierdurch sehr erschöpft, dann wird es aus der Carotis ganz entblutet. Tiere, die die wiederholte Blutentnahme gut ertragen, werden erst am zehnten Tage völlig entblutet. Das Blut wird zitriert entnommen (Zusatz von 0,2 % Natrium citricum); hierbei bleibt es, ohne daß seine Virulenz beeinträchtigt wird, 12 Stunden ungeronnen.

Durch doppelte Blutentnahme lassen sich von einem Rinde 11 Liter (am ersten Tage etwa 4 und am zweiten Tage durch Entblutung 7—8 Liter) gewinnen. Die Titrierung geschieht je an einer Probe von einer Monatsausbeute. Hiervon erhalten ein Rind 10, je zwei 20 und 30 und ein weiteres 40 ccm Serum und Virus, ferner ein Kontrolltier nur Virus. Diejenige Serummenge wird als Titer



genommen, die die Tiere noch vor dem Ausbruch von Rinderpest oder vor Krankheitserscheinungen, abgesehen von Fieber und Freßunlust, schützt. Zur Konservierung wird das Serum mit 0,5 % Karbol versetzt. Der Versand geschieht in 250-g-Flaschen, auf denen die Serumnummer vermerkt ist. Um Zeitverlust zu ersparen, wird der Titer des Serums den in Betracht kommenden Veterinärdienststellen nachtelegraphiert.

In Engare-Nanyuki wurden vom 1. Januar 1913 bis Ende August, also während eines achtmonatigen Betriebes, 1541 Liter = 67 600 Dosen Serum abgegeben, eine hoch anzuerkennende Leistung, auch wenn berücksichtigt wird, daß der Arbeit in Engare-Nanyuki eine etwa 2½monatige Vorarbeit vorausging, während der die erste Reihe Serumochsen hochgetrieben wurde. Das Serum war so hochwertig, daß die Durchschnittsdosis für die Simultanimpfung 25 ccm für ein mittelgroßes Rind betrug und zwischen 20 und 35 ccm bei den verschiedenen Serumgewinnungen schwankte.

Die monatliche Serumproduktion betrug zuletzt bei einem Bestande von 72 Serumochsen rund 250 Liter = 10000 Dosen, die beim Bezug aus Cairo oder Kabete etwa 10000 M. kosten würden. Die monatlichen Betriebskosten betragen für die Serumstation in Engare-Nanyuki, abgesehen von den Gehältern der Europäer, bei einem Bestande von 72 Serumochsen 1300 Rupie, so daß sich, die Gehälter der Europäer eingerechnet, die Kosten einer Dosis des in Engare-Nanyuki selbst hergestellten Serums auf nur etwa 33 Pfg. beliefen. Auf meinen Vorschlag wurde der Bestand an Serumochsen zunächst auf 90 Stück erhöht, sodaß Gruppen von je 10 Rindern zur Entblutung gelangen, und soll noch weiter bis zur Grenze der Leistungsfähigkeit, d. h. so stark vergrößert werden, als es die räumlichen Verhältnisse zur Unterbringung der verschiedenen Gruppen von Versuchstieren und die zur Zeit verfügbaren und erforderlichenfalls weiter einzustellenden Arbeitskräfte ohne Gefährdung der Sicherheit des Betriebes gestatten. Falls die Weide nicht ausreichte, würde Futter (Mais, Hirsemehl) zu kaufen sein. Denn auch bei Futterzukauf stellt sich die Serumherstellung in Engare-Nanyuki erheblich billiger als der Bezug von Rinderpestserum aus den benachbarten Britisch-Ostafrika, ganz abgesehen davon, daß bis zur Ausrottung aller gegenwärtiger Seuchenherde im deutschostafrikanischen Schutzgebiete soviel Rinderpestserum als irgend möglich hergestellt werden muß, um die gegenwärtigen



Seuchenherde so rasch als möglich austilgen und neue Seuchenherde, mit deren Entstehung immer noch gerechnet werden muß, da die Absperrungsmaßregeln in Deutsch-Ostafrika aus naheliegenden Gründen nicht mit der absoluten Strenge durchgeführt werden können wie in der Heimat, sofort unschädlich zu machen. Wenn auch die Sperrmaßregeln für die Ein-, Durch- und Ausfuhr von Tieren und tierischen Erzeugnissen und Rohstoffen zur strengen Durchführung gelangen und keine Durchbrechung durch unerlaubte Viehbewegung aus besonderen Anlässen (z. B. Heirat) erfahren, so ist doch der Personenverkehr nicht zu unterbinden, durch den die Rinderpest jedenfalls auf bestimmte Entfernungen verschleppt werden kann. Es ist also bis auf weiteres mit der Möglichkeit der Entstehung neuer Seuchenherde zu rechnen, zu deren sofortiger Beseitigung ein ausreichender Rinderpestserumvorrat erforderlich ist.

Zur Zeit sind auch noch große Viehzuchtgebiete frei von Rinderpest, in denen die Seuche bei einer etwaigen Einschleppung voraussichtlich ganz andere Verwüstungen anrichten würde, als in dem durch Einschleppungen aus Britisch-Ostafrika seit einer Reihe von Jahren unmittelbar und mittelbar gefährdeten jetzigen Seuchengebiete. Ich verweise nur auf Urundi und Ruanda, die allem Anschein nach, wenn von dem Ausbruch des bösartigen Katarrhalfiebers an einem Orte in Ruanda abgesehen wird, von der Seuche bis jetzt sind völlig verschont geblieben sind. Für den Fall der Verseuchung von Urundi und Ruanda und anderer noch unverseuchter Gebiete muß möglichst bald ein ausreichender Serumvorrat angelegt werden, damit von jetzt an die gewaltigen Schädigungen, die die Rinderpest in Deutsch-Ostafrika durch Vernichtung von Rindern und Entwertung von Häuten sowie durch die zu ihrer Bekämpfung notwendig gewordenen Bekämpfungsmaßregeln verursacht hat, auf das möglichst geringe Maß herabgedrückt werden. Zur Zeit meiner Anwesenheit in Deutsch-Ostafrika war an die Anlegung eines Serumvorrats noch nicht zu denken, da das produzierte Serum noch nicht völlig ausreichte, um die Impfung in den verseuchten Gebieten ohne Unterbrechungen durchführen zu können. Aus diesem Grunde ist die Serumproduktion in Engare-Nanjuki in Mpapua ohne Rücksicht auf Kosten, die durch Vermehrung von Personal und durch Ankauf von Beifutter für die Versuchstiere entstehen, auf den höchsten Stand zu bringen und Engare-Nanjuki als provisorische Serumstation solange



beizubehalten, bis die Seuchengefahr im Ansiedlungsgebiet am Meru und Kilimandscharo und im weiteren Bezirk Aruscha einschließlich Umbulu vollkommen beseitigt und ein ausreichender Serumvorrat für zukünftige Fälle angelegt ist. Ein Teil des Vorratsserums würde bei den Veterinärdienstsellen zu deponieren sein, die von den Serumstationen so weit entfernt sind, daß der Bezug im Notfall mit Verlust einer für die Seuchenbekämpfung kostbaren Zeit verbunden wäre. Die Veterinärdienststellen würden mit einer Einrichtung zur dunklen und kühlen Aufbewahrung der Serums auszustatten sein, weil unter diesen Umständen das Rinderpestserum seine Schutzwirkung jahrelang behält, wenn auch der Titer des Serums allmählich zurückgeht. Bitter fand in Cairo, daß Kapserum nach 3 Jahre langer Aufbewahrung an seinem Wirkungswert nicht nennenswert eingebüßt hatte.

Bei dieser Gelegenheit möge auch eingeschaltet werden, daß es sich empfiehlt, einen Vorrat an Rinderpestserum für alle Fälle auch an Deutsch-Südwestafrika abzugeben, da nach den früheren Erfahrungen das Vordringen der Seuche nach Süd- und Südwestafrika nicht ausgeschlossen ist.

Bei der zweiten Rinderpestserumstation, die die Grundlage für ein dauernd beizubehaltendes Serum- und Tierseucheninstitut bilden sollte, hat sich die Herstellung von Rinderpestserum infolge von Schwierigkeiten, die sich bei der Auswahl des Platzes und infolge schwerer Erkrankung des mit der Serumbereitung betrauten Regierungstierarztes ergaben, zunächst verzögert. Als Platz für die Station und das künftige Institut wurde zuerst Daressalam in Aussicht genommen, mußte aber endgültig aufgegeben werden, da diese und andere in Frage kommenden Plätze in der Nähe von Darressalam weder hinreichend Weide noch Wasser für ein Institut hatten, in dem zu gleicher Zeit mehrere hundert große Versuchstiere (Rinder und Einhufer), ganz abgesehen vom Kleinvieh (Schafe, Ziegen und Schweine), gefüttert und getränkt werden müssen. Um einen Anhalt für den Umfang der notwendigen Viehhaltung in dem Serum- und Tierseucheninstitut zu geben, sei erwähnt, daß das entsprechende für Britisch-Ostafrika eingerichtete, unter der Leitung des Veterinärbakteriologen Montgomery stehende Tierseucheninstitut in Kabete zur Zeit meines Besuchs im September 1913 einen Versuchstierbestand von 500 Rindern in der Hauptsache zur Herstellung von Rinderpestserum, im übrigen aber auch als



einwandfreies Versuchsmaterial für wissenschaftliche Untersuchungen, ferner eine größere Zahl von Einhufern, Schafen, Ziegen und Schweinen hatte.

Die Errichtung des Tierseucheninstituts für Deutsch-Ostafrika in Daressalam konnte somit nicht in Frage kommen. Nun wurde vom Leiter des Veterinärwesens Dr. Lichtenheld in seinem Bericht aus Dodoma vom 26. Januar 1913 zunächst als provisorische Rinderpestserumstation Mpapua oder Godegode vorgeschlagen. Wie Lichtenheld angibt, war der zuständige Bezirksamtmann, der früher seinen Wohnsitz in Mpapua gehabt hatte und die Verhältnisse am besten kennen mußte, der Meinung, daß in Mpapua für das Personal genügend Wohnungen zur Verfügung ständen, daß es aber fraglich sei, ob die Weide auf die Dauer zur Ernährung des Viehes genügen würde. Im letzteren Falle würde die Station nach dem 6 Stunden entfernten, unmittelbar an der Bahn gelegenen Godegode verlegt werden können, das ausgedehnte gute Weiden besitze. Hier ist zunächst mit der Serumbereitung begonnen worden. Godegode mußte aber wegen seiner ungesunden Lage und wegen Wasserschwierigkeiten wieder aufgegeben und die Serumbereitung, nach Mpapua verlegt werden, wo die mit der Serumbereitung betrauten Regierungstierärzte und weißen Veterinärgehilfen in vorhandenen Wohngebäuden und die Versuchstiere in verfügbaren Ställen untergebracht werden konnten. In der provisorischen Serumstation zu Godegode, die vom Regierungstierarzt Dr. Münchgesang eingerichtet worden war, ist der mit der Serumherstellung zuerst beauftragte Regierungstierarzt Dr. Binz an schwerer Malaria erkrankt, so daß die Hochtreibung der Versuchstiere unterbleiben mußte und eine Serumgewinnung nicht stattfinden konnte. Die erste Serumgewinnung hat in der provisorischen Rinderpestserumstation in Mpapua stattgefunden, wohin die in Godegode vorbereiteten Versuchstiere übergeführt worden sind. So kam es, daß die zweite Serumstation die ersten 100 Liter Rinderpestserum erst im Juli 1913 abgeben konnte.

Zur Zeit meiner Besichtigung der Station fand die Serumherstellung in Mpapua durch die Regierungstierärzte Dr. Moser und Dr. Schwab unter Assistenz von zwei Vetrerinärgehilfen statt. Der Bestand an Serumochsen belief sich zur Zeit meiner Anwesenheit in Mpapua auf 105, von denen 83 hochgetrieben waren. Die Serumgewinnung betrug im Juni 1913 382, im Juli 596, im



August 696, im September 958 und im Oktober 1360 Flaschen zu je $^1/_4$ l.

Auf meinen Vorschlag ist der Veterinärbakteriologe Dr. Wölfel, der während meiner Reise den mich begleitenden Leiter des Veterinärwesens in Daressalam vertreten hatte, unmittelbar nach Beendigung der Reise nach Mpapua entsandt worden, um die Rinderpestserumgewinnung in der provisorischen Station und nach Fertigstellung des Tierseucheninstituts in diesem selbst zu leiten und auf eine derartige Höhe zu bringen, daß die Durchimpfung der verseuchten und gefährdeten Bestände nunmehr ohne Unterbrechung erfolgen und möglichst bald zu Ende geführt werden kann. Auf meinen Vorschlag sind inzwischen dem Veterinärbakteriologen Dr. Wölfel noch zwei weitere Veterinärbakteriologen beigegeben worden, um die Serumherstellung mit bakteriologisch geschulten Kräften betreiben und außerdem eine Reihe für die erfolgreiche Bekämpfung der Rinderpest sehr wichtiger Fragen möglichst rasch klären zu können. Hierzu gehören die z. T. bereits berührten Fragen, ob vom „Katarrhalfieber" genesene Tiere der Impfung mit virulentem Rinderpestblut widerstehen; ob Blut von pestkranken Rindern, das bei der Übertragung auf gesunde Rinder keine Erkrankung hervorruft, doch Immunität erzeugt; in welchem Krankheitsstadium das wirksamste Virus zur Simultanimpfung gewonnen wird; ob man Milchkälber ohne Gefahr lediglich mit Virus immunisieren kann; ferner ob auch in der Galle subakut und fast chronisch erkrankter oder nur in solcher akut erkrankter Rinder immunisierende Substanzen enthalten sind; ob die in Deutsch-Ostafrika heimischen Schafe und Ziegen unter natürlichen Verhältnissen an Rinderpest erkranken und ob sie bei künstlicher Ansteckung zur Reinigung piroplasmenhaltigen Pestblutes von Rindern und als Virusträger benutzt werden können. Weitere Fragen sind, auf welche Weise ein für die Serumgewinnung besonders geeigneter virulenter Blutstamm am sichersten fortgezüchtet werden kann. Man hat nämlich die Beobachtung gemacht, daß solche Stämme plötzlich „ausgehen" können, wenn sie nur durch subkutane Impfung von Rind auf Rind übertragen werden. Ich habe den Vorschlag gemacht, für den genannten Zweck die Kontaktinfektion zu verwenden, da sich diese bei der Schweinepest als bestes Mittel zur Erhaltung der Virulenz erwiesen hat. Ferner ist zu prüfen, ob die in Kabete gebräuchliche intravenöse Virusübertragung zur Serum-



gewinnung vorteilhafter ist als die in Engare-Nanyuki und Mpapua bisher angewandte subkutane, obwohl bei der intravenösen Blutübertragung ein Teil (etwa 10 %) der Serumtiere vorzeitig zugrunde geht; ob man durch Schnellimmunisierung durch sofortige Einspritzung einer großen Menge (4 Liter) Pestblut nach Schaffung der Grundimmunität, ohne Zwischenspritzung kleinerer Mengen Virus, ein Serum von gleichem Schutzwert erzielt, wie bei der bisherigen langsamer arbeitenden Methode; ob die Einspritzung der großen Virusmengen in die Bauchhöhle nach dem Vorschlag von Djunkowsky und Tartakowsky zweckmäßig ist; endlich ob es möglich ist, durch Einspritzung lymphagoger Substanzen in die Bauchhöhle bei Virustieren die Ausbeute an kräftigem Virus von einem Virustier erheblich zu steigern. Die Wichtigkeit dieser Fragen und ihrer baldigen Klärung für die Bekämpfung der Rinderpest liegt auf der Hand.

Für die Anlage von Rinderpestserumdepots und für den Versand des Serums wäre auch die Prüfung der Frage von Wert, ob das nach der Methode von Djunkowsky und Tartakowsky hergestellte Trockenserum lange Zeit haltbar ist und auch in den Tropen leicht in Wasser auflösbar bleibt.

Auf die Anlage und Einrichtung des neuen Tierseucheninstituts im Kikombotale bei Mpapua werde ich im Zusammenhang mit der Besprechung der Organisation des Veterinärwesens in Deutsch-Ostafrika noch zurückkommen.

Vom Kaiserlichen Gouvernement in Daressalam sind nach Feststellung der Rinderpest in Deutsch-Ostafrika fünf neue Regierungstierärzte angefordert worden, da die im Schutzgebiet wohnenden Tierärzte für die Bewältigung der laufenden veterinärpolizeilichen Geschäfte und die Bekämpfung der Rinderpest nicht ausreichten. Diese angeforderten Tierärzte sind vom Reichs-Kolonialamt bewilligt und nach ihrem Eintreffen in Ostafrika auf die provisorischen Rinderpestserumstationen und die von Rinderpest verseuchten Bezirke je nach Bedürfnis zur Unterstützung der dortigen Leiter der Veterinärdienststellen verteilt worden. Zur Zeit meiner Anwesenheit im Schutzgebiete befanden sich, abgesehen vom Leiter des Veterinärwesens Dr. Lichtenheld und dem Veterinärbakteriologen Dr. Wölfel, Regierungstierärzte in Daressalam, Tanga oder Korogwe, Aruscha, Engare-Nanyuki, Umbulu, Schirati, Muansa, Mkalama, Singidda, Kondoa-Irangi, Dodoma, Mpapua und Iringa.



Die Rinderpest herrschte damals im engeren Bezirke Aruscha, in Umbulu, in Schirati, Muansa, Kondoa-Irangi, Dodoma und im Bereiche der Bezirksnebenstelle Mkalama und des Militärbezirks Singidda.

Ehe hinreichend Rinderpestserum zur Verfügung stand, mußte man sich im wesentlichen auf die bereits erwähnten Sperren der verseuchten Bezirke für die Ein-, Durch- und Ausfuhr von Rindern, Schafen und Ziegen, auf die unschädliche Beseitigung der gestorbenen Tiere und auf Verkehrsbeschränkungen für die aus den verseuchten Bezirken stammenden Häute und das Samli sowie auf einige Palliativmaßnahmen zur Bekämpfung der Rinderpest beschränken. Die Regierungstierärzte ließen die verseuchten Herden der Eingeborenen durch Askaris absuchen und die kranken Tiere in mit Dornen umwehrten Isolierkraalen unterbringen, um den Rest der Tiere der massiven Ansteckungsgefahr, die ihnen durch die Ausscheidungen der schon kranken Tiere drohte, zu entziehen. Außerdem wurde aus dem gleichen Grunde der Dünger aus den Kraalen entfernt und verbrannt. Diese Maßnahme war aber nicht überall durchführbar. Die Wagogo z. B. weigerten sich nach Münchgesang, die Höfe der verseuchten Kraale zu reinigen, weil sie in den Höfen ihre Toten begraben.

Die Regierungstierärzte waren sich darüber klar, daß die Isolierung der gesunden Tiere richtiger und zweckmäßiger gewesen wäre als die Isolierung der kranken. Diese war aber nicht möglich, da zu Beginn der Seuchenausbrüche der größte Teil der Herden noch gesund erscheint und eine sichere Unterbringung und die regelmäßige Fütterung und Tränkung des größeren Teils der Herden außerhalb der Temben auf große Schwierigkeiten gestoßen wäre. Die Isolierkraale wurden teils in der Nähe der verseuchten Temben angelegt, teils wurden Sammellager für die verseuchten Tiere ganzer Jumbenschaften angelegt. Letztere boten durch den Transport der kranken Tiere auf weitere Strecken und dadurch, daß das Futter und Tränkwasser für die in den Sammellagern untergebrachten Tiere durch Leute aus den verschiedenen Ortschaften täglich herangebracht wurde, eine in nicht völlig verseuchten Bezirken nicht zu unterschätzende Seuchenverschleppungsgefahr. Aus diesem Grunde ist von mir empfohlen worden, von der Anlegung von Sammel-Isolierlagern für pestkranke Rinder überall dort Abstand zu nehmen, wo mit dieser Maßregel die Gefahr einer Seuchenverschleppung



verbunden ist. Die Notwendigkeit der Isolierung wird im übrigen entfallen, sobald den mit der Bekämpfung der Rinderpest beauftragten Regierungstierärzten dauernd Rinderpestserum übersandt werden kann; denn sobald in den verseuchten Bezirken die Durchimpfung der erkrankten Bestände ohne Unterbrechung erfolgen kann, erübrigt sich die Isolierung, weil die gesunden Restbestände durch die Impfung vor der Ansteckung geschützt werden. Auch jetzt schon wurden die isolierten Tiere in die verseuchten Herden zurückgebracht, sobald diese durchgeimpft waren.

Das Fleisch an Rinderpest erkrankter Tiere ist für den Menschen nicht schädlich, sofern sich nicht im Anschluß an die Rinderpesterkrankung sekundär eine Wundseptikämie (wie von den Geschwüren im Verdauungskanal aus) entwickelt hat. Nach Münchgesang sind in Mvumi und Bugiri Erkrankungen (schwere Brechdurchfälle) nach Genuß des Fleisches pestkranker Rinder aufgetreten. Im übrigen ist in allen europäischen Kriegen des vergangenen Jahrhunderts, in denen unter dem Proviantvieh die Rinderpest ausbrach, das Fleisch pestkranker Tiere von den Truppen ohne jeglichen Nachteil verzehrt worden. Nach Münchgesang ist auch von den Eingeborenen in Dodoma, abgesehen von Mvumi und Bugiri, das Fleisch der an Rinderpest verendeten Rinder, ehe die Seuche festgestellt worden war, ohne jeden Nachteil genossen worden. Es wird deshalb kein Bedenken bestehen, das Fleisch, nachdem es unter Aufsicht durchgekocht oder durchgebraten worden ist, verzehren zu lassen. In dieser Weise wird beispielsweise das Fleisch der entbluteten Virustiere auf der Serumstation in Engare-Nanyuki verwertet. Das Fleisch roh herauszugeben, ist veterinärpolizeilich in hohem Grade bedenklich, da durch rohes Fleisch der Ansteckungsstoff der Rinderpest verschleppt werden kann. Manleitner hat in einem seiner Berichte bereits darauf hingewiesen, daß auf diese Weise die Rinderpest häufiger verschleppt worden zu sein scheine, als angenommen wurde. Durchkochen und Durchbraten zerstört das in dem Fleische enthaltene Virus. Wo eine Abgabe des unter zuverlässiger Aufsicht unschädlich gemachten Fleisches nicht möglich ist, müssen die Rinderpestkadaver nach erfolgter Abhäutung mit ihren Abgängen durch tiefes Vergraben oder besser durch Verbrennen unschädlich beseitigt werden.

Ehe Rinderpestserum in hinreichender Menge zur Verfügung



stand, ist die Immunisierung mit der von Robert Koch wissenschaftlich begründeten Gallenimpfung versucht worden. Nach R. Koch (Reiseberichte über Rinderpest, Bubonenpest usw., Berlin 1898) soll die Verwendung von Galle in einem Gemische mit Blut und anderen Flüssigkeiten schon früher in Oranje-Freistaat geübt worden sein. Die mit der Gallenimpfung in Deutsch-Ostafrika erzielten Erfolge waren aber nicht durchweg zufriedenstellend. R. Koch hat bei dem Einbruch der Rinderpest nach Südafrika festgestellt, daß die Verimpfung der Galle pestkranker Rinder bei gesunden Tieren eine etwa 6 Monate anhaltende Immunität erzeugt. Zur Impfung soll die Galle von Tieren verwendet werden, die am 7. oder 8. Tage der Erkrankung gestorben oder in der Agonie getötet worden sind, und zwar unmittelbar nach dem Verenden oder der Tötung. Die Galle muß frisch, blutfrei und geruchfrei sein und beim Schütteln leicht schäumen. Nach Münchgesang ist die frische und blutfreie Beschaffenheit der Galle die Hauptsache, die übrige Beschaffenheit Nebensache. Wie Kohlstock sowie Henning und Edington festgestellt haben, kann die Immunität verlängert werden, wenn man etwa 10 Tage nach der Gallenimpfung eine Impfung mit virulenten Blute nachfolgen läßt. Vor Ablauf der 10 Tage nach der Gallenimpfung sind die Tiere noch nicht immun, sondern noch hochempfänglich und müssen deshalb während dieser Zeit durch Isolierung vor Ansteckung bewahrt werden. Es ist auch streng darauf zu achten, daß nur gesunde Rinder, jedenfalls solche, die noch keine Steigerung der inneren Körperwärme erkennen lassen, der Gallenimpfung unterworfen werden. Nach Lichtenhelds Bericht betrugen die Verluste nach Gallenimpfungen im Bezirk Bahi etwa 10%, in Bugiri sogar 25%. In Bugiri waren von einem Polizeiwachtmeister ungefähr 800 Kälber mit Galle geimpft worden, von denen 200 eingegangen sind! Zu jener Zeit standen, wie Wölfel hervorhebt, nicht genügend Tierärzte, Ärzte und andere geschulte Europäer zur Verfügung. Indessen sind auch noch später ziemlich erhebliche Impfverluste vorgekommen. So berichtet der Regierungstierarzt Dr. Heilemann unter dem 30 Juni 1912, daß von 492 mit Galle geimpften Kälbern und Jungrindern am 9. bis 11. Tage nach der Gallenimpfung, und zwar vor der Nachimpfung mit virulentem Blute, 28 Kälber (= 6%) an Rinderpest erkrankt und 18 bereits gestorben seien. Bei 20 gesunden Kälbern, die in Bugiri von Stabsarzt Dr. Neubert unter Beachtung aller Vorsichtsmaßregeln geimpft worden sind, traten ohne Ausnahme Abzesse



und bei einem erheblichen Teile nach 12—20 Tagen Erkrankungen auf, die zum Teil zum Tode führten. Münchgesang ist der Ansicht, daß die Galle von Jungrindern, die einem „ganz akut" verlaufenden Anfall erlegen sind, wie dies in Ugogo wegen des dort herrschenden Futtermangels der Fall war, keine Schutzstoffe enthalte; ferner könne Galle von Tieren, die erst nach längerem Siechtum eingehen, unwirksam sein. Im allgemeinen aber hat sich Münchgesang im Laufe der Zeit davon überzeugt, daß die Unwirksamkeit der Galle nur eine Ausnahme ist, und daß Gallenimpfungen bei richtiger Anwendung bei der Bekämpfung der Rinderpest ein gutes Mittel vorstellen. Er hat da, wo es die Entfernung zuließ, in an Seuchenherde grenzenden unverseuchten Orten mit Erfolg mit Galle geimpft, um eine Immunzone, die das Vordringen der Rinderpest erschwert, zu schaffen. Bei dieser Art der Anwendung der Gallenimpfung ist mit Infektion der geimpften Tiere während der zehntägigen latenten Phase der Immunität nicht zu rechnen. Aber auch in diesem Falle kann sich der bereits erwähnte Nachteil der Gallenimpfung zeigen, das Auftreten von Abszessen an den Impfstellen, die der Gallenimpfung nach persönlichen Mitteilungen der Regierungstierärzte Trautmann nund Hoffmeister bei den Eingeborenen in Mißkredit gebracht haben. Die Eigeborenen schätzen viel mehr die Anwendung der „Dawa uleya" (Rinderpestserum) als die der Galle. Immerhin aber empfiehlt es sich, von der Gallenimpfung solange, bis Rinderpestserum in ausreichender Menge zur Verfügung steht, unter den gebotenen Vorsichtsmaßregeln Gebrauch zu machen. Zur Immunisierung eines Rindes sei 10 ccm Galle erforderlich. Da in der Gallenblase eines pestkranken Rindes bis 500 ccm Galle enthalten sein können, kann ein krankes Rind Impfgalle liefern, mit der bis zu 50 Rindern geimpft werden können. Breiartig eingedickte Galle ist mit Blutserum (Münchgesang) oder mit physiologischer Kochsalzlösung (Wölfel) zu verdünnen, um sie verimpfbar zu machen.

Das wirkliche Mittel zur Bekämpfung und Ausrottung der Rinderpest in einem Lande wie Deutsch-Ostafrika ist die Simultanimpfung, die Impfung mit spezifischem Serum und virulentem Blute (Virus). Als die Rinderpest im deutsch-ostafrikanischen Schutzgebiete festgestellt war, entstand die Frage, ob die Bekämpfung durch reine Serumimpfung oder Serum-Virusimpfung (Simultanmethode) erfolgen solle. Ein dem Kaiserlichen Gouvernement in Daressalam vom Reichs-Kolonialamt mitgeteiltes



veterinärtechnisches Gutachten stellte sich auf den Boden der Bloemfonteiner Rinderpestkonferenz, die mit Rücksicht auf die Gefahr der Überimpfung von Blutparasiten (Piroplasmen und Trypanosomen) mit dem Virus bei der Simultanmethode zur Bekämpfung der Rinderpest in Ländern, wo Piroplasmosen und Trypanosomiasen vorkommen, die reine Serumimpfung empfahl. Die großen Verluste, die bei Anwendung der Simultanmethode in Ägypten aufgetreten sind, konnten als Stütze des Beschlusses der Bloemfonteiner Konferenz angesehen werden. Außerdem hat man in Britisch-Ostafrika anscheinend die Rinderpest mit Erfolg wenigstens bei den europäischen Siedlern durch Serumimpfung zu bekämpfen vermocht. Es waren aber mehrmals wiederholte Serumimpfungen erforderlich, die bei den verfügbaren Serummengen nur dadurch möglich gemacht werden konnten, daß man auf eine Bekämpfung der Rinderpest bei den Eingeborenenherden anscheinend völlig verzichtete.

Die reine Serumimpfung hat den Nachteil, daß das eingespritzte Serum aus dem Körper wieder ausgeschieden wird, so daß die geimpften Tiere nach einiger Zeit, zum Teil schon nach einigen Wochen — nach Beobachtungen, die Archibald Ward auf den Philippinen gemacht hat, bereits nach 16 Tagen — den passiven Schutz verlieren und für eine Neuerkrankung an Rinderpest wieder empfänglich werden. Die kurze Dauer des Serumschutzes ist auch in Deutsch-Ostafrika beobachtet worden. In Aruscha ist, wie bereits erwähnt, während meiner Anwesenheit daselbst die Rinderpest unter einem Zuchtviehbestand aus Umbulu ausgebrochen, der hier mit Serum geimpft worden war. Im Bezirke Muansa, wo zu Beginn der Rinderpestbekämpfung entgegen der ausdrücklichen Anweisung des Gouvernements nur mit Serum, z. T. in verschwenderischer Weise, geimpft worden ist, sind die geimpften Bestände nach einiger Zeit erneut an Rinderpest erkrankt. In Rußland, wo man wohl über die größten Erfahrungen hinsichtlich des Wertes der verschiedenen Methoden zur Bekämpfung der Rinderpest verfügt, ist mir im Jahre 1913 von den zuständigen Tierärzten gesagt worden, die reine Serumimpfung habe als Mittel zur Bekämpfung der Rinderpest völlig versagt. Die Rinderpest sei in einem verseuchten Bezirke regelmäßig in dem ersten Orte, wo geimpft worden war, wieder ausgebrochen, ehe die Impftierärzte nach dem letzten verseuchten Orte zur Durchführung der



Impfung gelangt seien. Man ist deshalb in Rußland auch im Kaukasus, wo man wie in Afrika mit Piroplasmosen und Trypanosomiasen beim Rinde zu rechnen hat, zu der Simultanimpfung übergegangen, die sich glänzend bewährt hat. Es ist durch die simultane Durchimpfung aller Rindviehbestände in verseuchten Bezirken gelungen, die Rinderpest vollständig zu tilgen, ohne daß später Neuausbrüche erfolgt sind. Insbesondere sind, was gegenüber Befürchtungen, die von einigen deutsch-ostafrikanischen Regierungstierärzten geäußert worden sind, hervorgehoben werden soll, nach Erlöschen der Seuche beim Großvieh bei der später heranwachsenden Nachzucht Neuausbrüche der Rinderpest nicht erfolgt. Über die mir in Rußland gemachten Mitteilungen habe ich nach meiner im März 1913 erfolgten Rückkehr dem Reichs-Kolonialamt Bericht erstattet.

Unabhängig hiervon hatte bereits der Leiter des Veterinärwesens von Deutsch-Ostafrika Dr. Lichtenheld dem Gouvernement vorgeschlagen, trotz des entgegenstehenden vom Reichs-Kolonialamt übersandten veterinärtechnischen Gutachtens, zur Bekämpfung der Rinderpest die Simultanimpfung anzuwenden. Drei Gründe waren für ihn bestimmend: 1. Die Tatsache, daß die reine Serumimpfung einen nur kurzen Impfschutz gewährt, 2. der Umstand, daß mit den Serummengen, die zur Durchführung der reinen Serumimpfung erforderlich sind, bei Anwendung der Simultanmethode eine vielfach größere Zahl von Rindern immunisiert werden kann, was namentlich in der ersten Zeit des Serummangels von großer Bedeutung war, 3. die Überzeugung, daß die Übertragung von Trypanosomen mit Blutvirus bei der Simultanimpfung durch eine sorgsame Untersuchung des Blutes der Tiere (Untersuchung in dicken Tropfen) verhütet werden kann, während die Übertragung vereinzelter Piroplasmen, die der Untersuchung entgehen können, insbesondere derjenigen des Texasfiebers, ohne Bedeutung sei, da das Texasfieber in ganz Deutsch-Ostafrika enzootisch herrsche und die hier geborenen Rinder infolge des Überstehens der Krankheit in der Jugend eine natürliche Resistenz gegenüber einer späteren Infektion besitzen. Das Blut von Tieren, die zahlreiche Piroplasmen enthalten, wird von der Verwendung als Virus ausgeschlossen. Wie Wölfel in seiner Veröffentlichung über die Rinderpest angibt, sind bis jetzt Impfverluste durch Nagana nicht bekannt geworden. Allerdings sei die Rinderpest bisher hauptsächlich in Viehgebieten auf-

getreten und bekämpft worden, in denen Tsetse nicht oder nur an vereinzelten Stellen vorkommt. Aber auch in stärker mit Tsetse durchsetzten Gebieten sei die Gefahr der Verimpfung dieser mit dem Virus nicht sehr groß, da die Eingeborenen die Fliege sehr gut kennen und ihr Vieh von den „Tsetsegürteln" fernhalten. Nur in überstockten Gegenden, die völlig von Tsetse umgeben sind, komme es hie und da vor, daß das Standvieh am Ende der Trockenzeit wegen Futtermangels in den Busch getrieben werde. Aber auch hier werden sich bei richtiger Auswahl der Virustiere, gegebenenfalls unter Anwendung von Arecolin, das nach den Feststellungen Trautmanns die Diagnose der latenten Nagana sehr erleichtert, Impfverluste durch diese fast völlig vermeiden lassen.

Es muß als ein großes Verdienst des Leiters des Veterinärwesens, Dr. Lichtenheld, bezeichnet werden, daß er trotz des erwähnten entgegenstehenden Gutachtens und trotz des entgegenstehenden Verfahrens in Britisch-Ostafrika die auf gute Gründe gestützte Verantwortung auf sich nahm, die Durchführung der Simultanimpfung zur Bekämpfung der Rinderpest in Deutsch-Ostafrika zur Durchführung zu empfehlen. Hier zeigte sich der große Wert eines mit den afrikanischen Verhältnissen durch langjährige Erfahrung völlig vertrauten Sachverständigen.

Die bisherigen Erfolge der Simultanimpfung zeigen, daß die gegen ihre Anwendung vorgebrachten Bedenken in Deutsch-Ostafrika bei richtiger Ausführung der Impfung nicht zutreffen. Die bisherigen Erfolge der Simultanimpfung in Deutsch-Ostafrika haben den Erwartungen durchaus entsprochen. In zwei Fällen sind nach ihrer Anwendung größere Verluste aufgetreten. In einem Falle, über den noch eine genauere Feststellung erfolgen wird, da der Besitzer der in Frage kommenden Herde eine Entschädigungsklage angestrengt hat, soll das zur Verwendung gekommene Serum (Cairoserum 00 1910) von dem Impftierarzt der Anweisung des Gouvernements zuwider vor der Anwendung nicht ordnungsmäßig austitriert worden sein. Zum Austitrieren des Serums wurden erwachsene Ochsen benutzt und an diesen die Schutzdosis auf 30 ccm bestimmt. Von 40 geimpften Kälbern erkrankten sämtliche schwer und 14 (= 35 %) gingen ein; von 130 geimpften erwachsenen Rindern erkrankten nur einige schwer, die meisten leicht oder gar nicht, und gestorben ist keines. Im zweiten Falle hat es sich um Serum gehandelt, das durch Fäulnis verdorben war. Von

750 unter Benutzung dieses Serums simultan geimpften Jungrindern sind 50 (= 6,6 %) eingegangen. Im übrigen waren die Impfverluste bei der Simultanimpfung nicht nennenswert; sie erreichten in der Regel kaum 1 % und nur in einem Falle 2½ %.

In welch ausgezeichneter Weise die Simultanimpfung wirkt, hat sich bei dem bereits beiläufig erwähnten Rinderpestausbruch im Ngorongoro-Kessel gezeigt. Von den etwa 900 Haupt betragenden Rindviehbestand des Farmers Siedentopf starben nach der Impfung nur 23 Tiere, die wohl zum größten Teile zur Zeit der Impfung bereits erkrankt waren, von den in dem Kessel weidenden etwa 10 000 Gnus 4000 Stück! Ferner zeigt die prompte Unterdrückung vereinzelter Einschleppungen der Rinderpest in das Meru-Kilimandjaro-Gebiet, welch ausgezeichnetes Mittel zur Bekämpfung der Rinderpest die Simultanimpfung ist. Münchgesang erwähnt in seinem Berichte über die Bekämpfung der Rinderpest in Dodoma, vor Vornahme der Impfung seien etwa 13 000 Rinder an Rinderpest zugrunde gegangen, nach ihrer Duchführung in einem gleichgroßen und ebenso viehreichen Gebiete nur 1768 Stück, und zwar zum weitaus größten Teile vor veterinärpolizeilichem Einschreiten. Wo sofort geimpft werden konnte, wurde die Seuche im Keime erstickt, so daß keine oder nur ganz geringe Verluste auftraten. Dies hat die sehr erwünschte Wirkung gehabt, daß die Eingeborenen, die sich von der hervorragenden Wirkung der Impfung überzeugt haben, nunmehr bei Neuausbrüchen der Seuche sehr schnell mit der Anzeige kamen.

Was die Durchführung der simultanen Rinderpestimpfung anbelangt, so sind, um das Vordringen der Seuche nach dem Süden zu verhindern, die Rinderbestände im Süden des Dodomabezirks im Bereiche eines bis zum Ruaha reichenden 75 km breiten Schutzstreifens zum größten Teile simultan, an der äußersten Grenze nur mit Serum durchgeimpft worden. Im übrigen sind bis jetzt folgende Gesichtspunkte beachtet worden. In den verseuchten Herden wurden die Jungrinder durchgeimpft, wenn nur unter diesen Erkrankungen an Rinderpest auftraten; die älteren Rinder und Milchkälber bleiben ungeimpft. Zur Verhütung der Verschleppung der Seuche durch den Frachtverkehr werden in den verseuchten Bezirken sämtliche Frachtochsen der Simultanimpfung unterworfen. Die simultan geimpften Tiere dürfen erst 4 Wochen nach



erfolgter Impfung und nach tierärztlicher Untersuchung ausgeführt werden. Um die Fleischversorgung der Küstenorte zu sichern, wird nachgelassen, daß gesunde Schlachtrinder sofort nach Impfung mit der doppelten Dosis Rinderpestserum ausgeführt werden dürfen. Für diese Impfung haben die Besitzer der Schlachtrinder eine Gebühr von 2 Mark zu entrichten. Zur Kontrolle der erfolgten Impfung sind die simultan geimpften Tiere mit einem R auf der linken, die nur mit Serum geimpften Tiere mit einem R auf der rechten Halsseite zu brennen.

Die Herstellung des rinderpestimmunen Schutzstreifens hat bis jetzt die Wirkung gehabt, das Vordringen der Rinderpest nach dem Süden zu verhüten, obwohl in den Schutzstreifen durch Vieh aus dem nördlichen Teile von Dodoma, das infolge von Wassermangel seinen gewöhnlichen Standort verlassen mußte, die Rinderpest nachträglich eingeschleppt worden ist. Auch die Durchführung der Simultanimpfung bei Transportochsen ist als durchaus zweckmäßig zu bezeichnen. Dagegen schließt die Beschränkung der Impfungen auf die Jungrinder die Gefahr von Neuausbrüchen der Rinderpest nicht aus; denn es können sowohl ungeimpft gebliebene ältere Rinder als auch die ungeimpft gebliebenen Milchkälber nach ihrer Entwöhnung an Rinderpest erkranken und neue Verbreitungsherde schaffen. Die Beschränkung der Impfungen auf die Jungrinder erschwert auch die Versorgung der Küste mit solchen Schlachtrindern, von denen eine Verschleppung der Rinderpest bestimmt nicht zu fürchten ist. Denn die Serumimpfung vermag eine Sicherheit nur für Tiere zu geben, die verhältnismäßig kurze Zeit unterwegs sind und bald danach geschlachtet werden. Der hauptsächlich in Frage kommende Transport von Usukuma nach Korogwe dauert aber 6 Wochen, und bis zur Schlachtung können weitere 1—2 Wochen vergehen. Für solange Zeit ist aber der reine Serumschutz problematisch, selbst wenn erhöhte Serumdosen zur Verwendung gelangen. Aus diese Grunde habe ich folgendes Vorgehen empfohlen:

1. In allen verseuchten Beständen sind sämtliche Rinder, vom Milchkalb bis zum erwachsenen Tiere, durchzuimpfen, um die Sicherheit zu schaffen, daß in dem Bestande das Kontagium der Rinderpest getilgt ist. Geschicht dies nicht, so entstehen gefährliche enzootische Rinderpestherde mit regelmäßiger Erkrankung der heranwachsenden Jungrinder. Die gesund



erscheinenden Tiere der verseuchten Bestände sind simultan, die kranken nur mit Serum, und zwar mit der doppelten Schutzdosis, zu impfen. Die Impfung der erkrankten Rinder mit Serum verhindert zwar nicht den Ausbruch der Rinderpest, beeinflußt aber, wie Münchgesang hervorhebt, den Seuchenverlauf günstig. An Stelle der Simultanimpfung kann, so lange noch nicht ausreichende Serummengen zur Verfügung stehen, unter den angegebenen Kautelen die Gallenvirusimpfung treten. Falls es sich ergibt, daß Milchkälber allgemein und erwachsene Rinder in Beständen, in denen nur Jungrinder erkranken, ohne Gefahr lediglich mit Virus immunisiert werden können, kann hier an Stelle der Simultanimpfung die Virusimpfung treten.

Wenn die Impfung in dieser Weise ausgeführt wird, gehen die ungenügend immunisierten Tiere zugrunde, der überlebende Rest aber ist für Rinderpest unempfänglich, so daß Neuausbrüche in der Herde nicht mehr vorkommen können. Sechs Wochen nach dem Erlöschen der Seuche in dem geimpften Bestande, und nachdem der Dünger in den Kraalen verbrannt ist, können die Tiere, soweit es sich um Ausfuhr- oder Transportvieh handelt, freigegeben werden. Es ist anzunehmen, daß während der sechswöchigen Schutzfrist der an den Tieren und in den Kraalen haftende Ansteckungsstoff durch natürliches Absterben und durch Austrocknung zerstört wird.

2. Außer den verseuchten Beständen sind die gefährdeten Bestände in der Nachbarschaft innerhalb natürlicher Grenzen, bis zu denen der Viehverkehr von den verseuchten Beständen ausreicht, der Simultanimpfung oder Gallenvirusimpfung zu unterwerfen und im übrigen ebenso zu behandeln wie verseuchte geimpfte Bestände. Bei Kälbern der gefährdeten Bestände kann unter der unter 1. angegebenen Voraussetzung an Stelle der Simultan- oder Gallenvirusimpfung die reine Virusimpfung vorgenommen werden. Sobald hinreichend Serum zur Verfügung steht, sind die gefährdeten Bestände nur mit Serum zu impfen, um eine periphere Ausbreitung der Seuche zu verhüten.

3. Zur Sicherung der Viehbestände im Ansiedlungsgebiete am Meru und Kilimandjaro sind sämtliche hier befindlichen Viehbestände wie gefährdete unverzüglich durchzuimpfen.

In gleicher Weise ist zur Wiederherstellung der regelmäßigen



Fleischversorgung der Küstengebiete mit den Beständen in den wichtigsten Aufkaufsgebieten für Schlachtvieh zu verfahren und der Aufkauf auf die durchgeimpften Landschaften oder Bezirke zu beschränken.

4. Sobald ausreichende Serummengen zur Verfügung stehen, sind in den Landschaften und Bezirken, in denen die Rinderpest an vielen, räumlich voneinander weit abliegenden Orten aufgetreten ist, die noch nicht geimpften Bestände allmählich durchzuimpfen, um dem sonst voraussichtlich immer wieder zu befürchtenden Aufflackern der Seuche in der Landschaft oder in dem Bezirke vorzubeugen.

Außerdem wurde von mir vorgeschlagen, zur Verhütung einer Verschleppung der Rinderpest durch den Häuteverkehr, das an einigen Orten wie in Mkalama bereits gebräuchliche Verfahren allgemein durchzuführen, daß die Häute vor der Ausfuhr an den Sitz der nächsten Amtsstelle (Bezirksamt, Bezirksnebenamt, Polizeiposten) gebracht, hier von einem Beauftragten auf die erfolgte völlige Trocknung geprüft und, falls die Trocknung vollkommen ist, nach Stempelung mit einem Farbstempel freigegeben werden.

Wenn so vorgegangen wird, ist die völlige Ausrottung der Rinderpest in Deutsch-Ostafrika zu erwarten.

Für die Durchimpfung der nur gefährdeten Bestände, in denen Virus von natürlich erkrankten Tieren nicht zur Verfügung steht, ist für einwandfreies Virus Sorge zu tragen, das die Impftierärzte in geeigneter, eine Seuchenverschleppung ausschließender Weise durch Übertragung auf Rinder oder, falls die Versuche in Mpapua ergeben, daß auch das Schaf und die Ziege als Virusträger benutzt werden können, auf Schafe oder Ziegen fortzupflanzen haben.

Da die Rinderpest in Abessinien und Somaliland dauernd herscht (Agricult. Journ. of Br. E. A. 1909, Oktober) und die Gefahr besteht, daß die Seuche von hier in die Viehbestände der Eingeborenen in Britisch-Ostafrika einbricht, wie es 1907 nach der angegebenen Quelle tatsächlich geschehen ist, ist diese Gefahr dauernd im Auge zu behalten. Eine regelrechte Einfuhr von Eingeborenenvieh aus Britisch- nach Deutsch-Ostafrika findet nicht statt. Vielmehr vollzieht sich nach den in Schirati eingezogenen Erkundigungen der Verkehr mit Eingeborenenvieh in umgekehrter Richtung, von vereinzelten Fällen wie bei Heiraten Eingeborener, abgesehen. Immerhin ist aber auch durch solche vereinzelte Vieh-



bewegungen und durch den Personenverkehr über die Grenze die Einschleppung der Rinderpest denkbar. Sobald die Viehbestände in Schirati, deren Gefährdung von Britisch-Ostafrika hauptsächlich in Frage steht, gegen Rinderpest geimpft sind, ist die etwaige Einschleppung der Seuche belanglos. Später, wenn wieder für die Seuche empfängliches Jungvieh herangewachsen ist, ist durch regelmäßige Bereisung der Grenze durch den zuständigen Regierungstierarzt in Schirati der Gesundheitszustand der im Grenzbezirke vorhandenen Viehbestände zu kontrollieren. Dies ist im Bereich der nördlichen Teile der deutsch-britischen Grenze um so notwendiger, als hier das große britisch-ostafrikanische Masai- und Wildreservat unmittelbar an die deutsche Grenze stößt und eine besonders große Gefahr der Seuchenverschleppung bildet. Unter den von weißen Ansiedlern in Britisch-Ostafrika gehaltenen Viehbeständen, aus denen eine Einfuhr nach Deutsch-Ostafrika erfolgt, ist nach den mir in Nairobi gemachten Mitteilungen und nach der Bekanntmachung des Gouverneurs von Deutsch-Ostafrika vom 22. Januar 1914 die Rinderpest erloschen, weshalb die unter dem 2. Juni 1911 und und 18. Juli 1912 erlassenen Einfuhrverbote gegenüber Rindern, Kamelen, Schafen, Ziegen, Schweinen, und Wild jeder Art sowie von frischen Häuten und Fleisch dieser Tiere aus Uganda und Britisch-Ostafrika wieder aufgehoben worden sind. Um aber auch bei dieser Einfuhr vor Überraschungen geschützt zu sein, ist es angezeigt, die Einfuhr nur über bestimmte Einfuhrorte zuzulassen und von bestimmten Bedingungen hinsichtlich der Herkunft der Tiere abhängig zu machen.

Mitteilungen aus dem Tierhygienischen Institut der Universität Freiburg i. Br. im Jahre 1915.

Von

Prof. Dr. **M. Schlegel.**

(Mit einer Abbildung im Text.)

(Eingegangen am 16. Februar 1916.)

A. Von **wissenschaftlichen Arbeiten** publizierte Prof. Schlegel in der Berliner tierärztl. Wochenschr. 1915, Nr. 1, seine Untersuchungsergebnisse über „Nekrose und Gangrän der Hufmatrix, verursacht durch Bac. necrophorus beim Pferd". Nach einläßlicher Beschreibung der umfänglichen Literatur über alle durch Nekrosebazillen bei Tieren hervorgerufenen Veränderungen wird beim Pferd eine bazilläre Nekrose der Hufmatrix klinisch, pathologisch-anatomisch und histologisch-bakteriologisch ausführlich bearbeitet. Ein 7 jähriger Wallach schonte plötzlich den rechten Hinterfuß, der stark anschwoll und an der Krone dicke Wulstbildung und Austritt braunroter Flüssigkeit zeigte, so daß sich das Hufhorn von den Weichteilen loslöste und Ausschuhen drohte. Es bestand 40,4° C. Temperatur, Versagen der Futteraufnahme und Unvermögen aufzustehen, Stöhnen, Zähneknirschen, Schlagen mit den Füßen, Umsehen nach dem kranken Fuß infolge heftiger Schmerzen. Bei Exstirpation des äußeren Hufknorpels ergab sich die gangränöse Beschaffenheit der oberflächlichen und aller tiefer gelegenen Weichteile des Hufes, und wegen Aussichtslosigkeit auf Heilung wurde Tötung angeordnet. Der akute, tödliche Krankheitsverlauf dieser infektiösen progressiven Hufgangrän dauerte somit kaum fünf Tage. Anatomisch waren Kronenwulst, Saum nebst angrenzender Haarhaut der lateralen Fußfläche durch Hyperämie und entzündliches Ödem zu einem dicken Wulst aufgetrieben, serös-hämorrhagisch durchtränkt, mürbe,



graurot, die Epidermis abgestoßen, die Ausführungsgänge der Talg- und Schweißdrüsen mit schmutzigbraunen, nekrotischen Pfröpfen erfüllt oder siebartig durchlöchert und führten in einen größeren, auf der Außenfläche des exstirpierten Hufknorpels gelegenen nekrotischen Erweichungsherd. Die Wandlederhaut samt primären und sekundären Blättchen, Sohlen- und Strahllederhaut erwiesen sich serös-blutig bis gangränös durchtränkt, dunkelbraunrot und von zahlreichen wickenkorngroßen, graugelben Nekroseherden durchsetzt, die meist im Verlaufe der vielen Blutgefäße lagen und sich pfropfartig ausheben ließen. Die laterale Seitenarterie des Fußes erschien bleistiftdick thrombosiert; aber auch auf das Strahlpolster bis zur Hufbeinbeugesehne, ferner auf die Seitenbänder des Krongelenks und das Hufbein dehnte sich der Nekroseprozeß aus.

Histologisch-bakteriologisch wurde in allen veränderten Hufteilen als Ursache der Nekrosebazillus, welcher in diesem Falle bei subkutan infizierten Mäusen nach 1 bis 2 Wochen tödliche Impfkrankheit unter Entwicklung progressiver Nekrose erzeugte, durch besondere Färbeverfahren nachgewiesen.

Des weitern hat Prof. Schlegel in der Berliner tierärztlichen Wochenschrift 1915, Nr. 3, „Schimmelpilzerkrankung (Aspergillose) in den Lungen bei Tieren“ beschrieben. Nach erschöpfender Berücksichtigung der einschlägigen umfangreichen Literatur über Pneumonomykose bei Tieren und Menschen wird eine bislang noch nicht beobachtete, in einem großen Geflügelbestand einer Mühle bei Hühnern, Truthennen und Pfauen seuchenhaft auftretende Aspergillose bearbeitet, welche zwei Jahre lang fortgesetzt seuchenhafte Erkrankungen hervorrief. Die kranken Hühner zeigten ein mattes Aussehen, saßen müde herum, nahmen aber bis 2—3 Tage vor dem Exitus letalis das Futter gut auf; in jeder Woche nahezu ging ein Huhn zugrunde. Sodann erkrankte ein Pfauenweibchen unter Anschwellung des Kopfes, Atemnot, Ablegen ungeschalter Eier, um nach monatelangem Kranksein einzugehen. Ein zweijähriger Pfauhahn saß traurig herum, sperrte infolge Dyspnoe den Schnabel auf und erstickte. Bei Hühnern und Pfauen verlief die Aspergillose durchaus chronisch, während bei einem fünf Jahre alten Truthahn die Krankheit bei starker Atemnot, Appetitlosigkeit, Durchfall und Zuckungen in kurzer Zeit letal endigte. Das Geflügel wurde mit zusammengewischten, staubigen, auch schimmelig gewordenen Fruchtabfällen gefüttert, wobei Schimmelpilzsporen, die mit der Atmungsluft in die Lunge ge-

langten, daselbst auskeimten, Myzelien trieben und Schimmelpilzrasen bildeten. Nach Einhaltung der dem Besitzer mitgeteilten diätetischen und prophylaktischen Maßnahmen sistierte die Krankheit. Pathologisch-anatomisch befanden sich in der Leibeshöhle fraglichen Truthahnes 200 ccm einer rötlich getrübten Flüssigkeit. Beide Lungen waren an der Oberfläche und im Parenchym von vielen stecknadelkopf- bis linsengroßen, gelben, derben, rot behoften Knötchen durchspickt, die im hepatisierten Lungengewebe lagen oder halbkugelig und knotig über die Oberfläche vorsprangen. Zwischen Lungenoberfläche und Thorax lagen graugelbe fibrinös-eitrige, dicke, scheiben- oder plattenförmige Exsudatmassen. Die Lumina der Hauptbronchien wie der kleineren Bronchien boten dicke, wurzelförmig verästelte, graugelbe, bröckelige, käsige Detritusmassen. Die großen Brust- und Bauchluftzellen waren zu hühnerei- bis apfelgroßen, blasenähnlichen Körpern aufgetrieben und nahmen die ganze linke Hälfte der Leibeshöhle bis in das Becken ein und bildeten ein fächeriges Konvolut verschieden großer Hohlkörper, deren Wandungen 1—2½ cm dicke käsige Beläge vorstellten.

Nach Eröffnung derselben bot sich überraschenderweise im Leibe des Truthahnes ein zusammenhängender gelblicher bis grüner Schimmelpilzrasen, der an einigen Stellen mehr flaumig weiß aussah und lediglich aus den in das Lumen der stark ektasierten Luftzellen hineinragenden Fruktifikationsorganen (Hyphen, Fruchtköpfchen, Sterigmen, Gonidien des Aspergillus fumigatus) bestand. Beim Aufschneiden der verschimmelten Luftzellen, aus denen sich Aspergillus fumigatus auf Nährböden leicht züchten ließ, wurden die Sporen verstäubt, und es verbreitete sich ein schimmelig-multriger Geruch. Histologisch-bakterioskopisch fanden sich in den Bronchien Fibrinnetze und Schleimfäden, untermischt mit massenhaften Leukozyten und Erythrozyten, die teils zerfallene, teils aber gut erhaltene, ausgebreitete Pilzmyzelien, ferner Hyphen mit Fruchtträgern nebst Gonidien enthielten, letztere durch ihre rauchgraue bis schwärzliche Färbung auffallend; dieselben saßen teils noch auf den ungeteilten, radiär gestellten Sterigmen, teils lagen sie in Haufen von Sporenkörnern in der Nähe von Fruchtköpfchen.

Letzthin veröffentlichte Prof. Schlegel in der Berliner tierärztl. Wochenschr. 1915, Nr. 50 u. 51, die Untersuchungen über „Bedeutung, Vorkommen und Charakteristik der Ovarialtumoren bei den Haustieren“ mit 11 Abbildungen, durch welche die bisher bei den Haustieren noch wenig erforschten zystischen Veränderungen, die gutartigen epithelialen Neubildungen des Eierstocks (Adenome, Adenokystome), das Carcinoma ovarii und dessen verschiedenartige Formen nebst Metastasenbildungen, ferner die Ovarial-

4*



geschwülste der Bindegewebsreihe neu bearbeitet und durch Textfiguren veranschaulicht werden.

Assistent Dr. Seubert hat unter Leitung des Institutsvorstandes während des Berichtsjahres eine Arbeit über „Beiträge zur pathologischen Anatomie der Eierstöcke bei den Haustieren“ zu einer Inauguraldissertation zwecks Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde ausgefertigt, deren wichtigste Ergebnisse die Untersuchung und Beschreibung der kleinzystischen Degeneration, der Follikelzysten, der Corpus luteum-Zysten, der benignen epithelialen Tumoren, der unterschiedlichen ovarialen Krebsformen, sowie der stromatogenen Gewächse des Ovariums bei Rindern, ferner die Untersuchung und Beschreibung von Ovarialtumoren bei Pferden, bei Schweinen und Hühnern nebst Einleitung und Literaturverzeichnis umfassen.

Unter den bei Kühen und Rindern vorkommenden Krankheiten sind diejenigen der Geschlechtsorgane am häufigsten. Von allen Erkrankungen der Geschlechtsorgane beanspruchen jene der Eierstöcke neben denen des Uterus eine wissenschaftlich, nationalökonomisch und praktisch gleich wichtige Beachtung, da die Erkrankungen der Geschlechtsorgane 35—40 % aller Rinderkrankheiten ausmachen, und in 92 % der mit Unfruchtbarkeit einhergehenden Stiersucht der Kühe besteht die Ursache in Degenerationszuständen der Eierstöcke. Bisher wurden Geschwulstbildungen der Eierstöcke bei Haustieren für eine große Seltenheit gehalten und allgemein wenig gekannt. Welch bedeutsame Rolle aber gerade den Neubildungen der Eierstöcke bei den Haustieren und zwar hinsichtlich der Sterilität der Kühe zufällt, und wie häufig auch maligne Tumoren, die oft riesenhafte Gestalten annehmen, vorkommen, wird in dieser Arbeit ausführlich dargelegt, da Geschwülste in den Eierstöcken der Kühe und Hühner häufig vorkommen und oft tödlichen Verlauf nehmen. Solitäre und multiple Zysten der Ovarien treten am häufigsten bei frühreifen vorzüglichen Zucht- und Milchkühen im Alter von 5—8 Jahren und bei überreich gefütterten, stets im Stall gehaltenen, 1—3 jährigen Kalbinnen auf und erreichen Erbsen-, Haselnuß-, selbst Kopfgröße. Ursächlich ist vorwegs Fettsucht, Stallhaltung, Vaginitis infectiosa usw. zu beschuldigen, während knappe Diät und Arbeit die Sterilität verhindern können.

Unter 23 auf zystöse Degeneration des Eierstocks untersuchten Kühen befanden sich acht (34,78 %) Fälle, welche mit sekundären Krankheiten kombiniert waren, und zwar mit hochgradiger Stiersucht, mit Endometritis chronica, mit periodischem Scheidenvorfall usw.; in einem Falle bestand kongenitaler Hydrops beider Ovarien und des Uterus. Von epithelialen Tumoren wurden drei Adenome bzw. Kystadenome, ferner 6 Fälle von Carcinoma solidum ovarii, 11 Fälle von Cystocarcinoma im Eierstock bei Kühen anatomisch



und histologisch bearbeitet. Seltener dagegen kommen bei Haustieren Ovarialgeschwülste der Bindegewebsreihe vor; beim Rind wurde ein Fall von Leiomyomen beider Ovarien festgestellt. Noch zahlreicher sind die bei Hühnern untersuchten epithelialen und stromatogenen Gewächse des Eierstocks.

B. Malleinprobe. Im Jahre 1915 wurde an 41 Großherzogl. Bezirkstierärzte oder deren Stellvertreter Mallein abgegeben. Die Ophthalmoreaktion wurde insgesamt bei 277 rotzverdächtigen oder rotzansteckungsverdächtigen Pferden angewendet. Davon reagierten 255 Pferde nicht, 9 Pferde reagierten zweifelhaft und bei 13 Pferden ergab sich ein positives Resultat. Drei der unbestimmt reagierenden Pferde wurden einer Zweitimpfung unterzogen, wobei zwei Pferde negativ reagierten und sich als gesund zeigten, während das dritte Pferd, welches sich bei der Autopsie als rotzkrank erwies, auch bei der zweiten Impfung ein insofern nicht zu verwertendes Resultat ergab, als jenes beidemale das geimpfte Auge während der Reaktionszeit an der Krippenkante heftig rieb, so daß Rötung, Schwellung, Epithelabschürfung an den Augenlidern, abundante Blennorrhöe, Corneatrübung die Folge waren. Unter den übrigen sechs Pferden mit unbestimmter Reaktion fanden sich, wie durch die Obduktion erhärtet wurde, zwei rotzfreie und vier rotzkranke Pferde. Von den 13 positiv reagierten Pferden erwiesen sich bei der darauf vorgenommenen Autopsie 11 Pferde als mit Rotz behaftet, während zwei Pferde rotzfrei waren.

Die Augenprobe wurde zur Verhütung etwaiger Übertragungen von Eitererregern nicht durch Einpinselung mit einem Haarpinsel, sondern vermittelst einer kleinen sterilen Tropfpipette mit Gummikappe und feiner Ausflußöffnung derart ausgeführt, daß jedem Pferde nicht mehr und nicht weniger als vier mittelgroße Malleintropfen in den unteren Augenlidsack instilliert wurden.

Die subkutane Probeimpfung wurde bei vier Pferden kurz vor erfolgter Tötung angewendet, nachdem die Ophthalmoreaktion und die serologische Untersuchung abgeschlossen waren bzw. bei einem Pferd ein ungenügendes Resultat geliefert hatten. Ein Pferd, das auf die Augenprobe hin zweifelhaft reagierte, ergab eine Temperaturerhebung von 38,8 : 41,2 = + 2,4° C 12 Stunden lang und darüber, ein zweites Pferd von 37,7 : 40,0 = + 2,3° C 10 Stunden lang, ein drittes Pferd von 38,4 : 40,3 = + 1,9° C



8 Stunden lang und darüber, ein viertes Pferd von 37,5 : 40,1 = 2,6° C über 8 Stunden lang; außerdem zeigten alle vier Pferde während der Reaktionszeit organische Erscheinungen, wie handteller- bis handflächengroßes Impfödem an der Impfstelle, Appetitlosigkeit, Schüttelfrost usf.

Die subkutane Malleinprobe, die an sich in Übereinstimmung mit Prof. Schnürer als souveränste Methode zur Feststellung okkulten Rotzes zu bezeichnen ist, kann daher nach Abschluß der übrigen Untersuchungsmethoden bei wertvollen Pferden zur endgültigen Sicherung der Diagnose vor der Tötung empfohlen werden.

C. Der **Agglutination und Komplementbindung** wurden von den obigen 277 malleinisierten rotzverdächtigen bzw. rotzansteckungsverdächtigen Pferden gleichzeitig 110 Pferde unterzogen. Die serologische Prüfung von 95 Pferden ergab ein negatives, für das Freisein von Rotz sprechendes Resultat; das Serum von 8 Pferden dagegen lieferte ein zweifelhaftes und dasjenige von 7 Pferden ein positives Resultat. Die 95 negativen Fälle, welche auch bei der Augenprobe reaktionslos verliefen, konnten schon bei der ersten Serumprüfung als solche entschieden werden, und von den 7 positiven, bei der Autopsie als rotzkrank erkannten Fällen wurden 6 bei der Erstuntersuchung als solche festgestellt, während in einem Falle von Rotz eine zweimalige Prüfung des Serums erforderlich erschien, da bei der Erstprüfung der Agglutinationswert zwar 1300, der Bindungswert aber negativ war, und selbst bei der zweiten Serumprüfung betrug der Agglutinationswert 800, der Bindungswert nur 0,2; gleicherweise lieferte bei diesem Pferd die Augenprobe ein nicht genügendes, zweifelhaftes Resultat. Hier gab alsdann die subkutane Malleinimpfung (37,7 : 40,0 = + 2,3° C während 10 Stunden nebst organischen Erscheinungen) bei dem mit Lungen- und Lungenlymphdrüsen- sowie mit Leberrotz behafteten Pferd entscheidenden Aufschluß.

Die serologische Prüfung der 8 Pferde mit zweifelhaftem Ergebnis mußte durchweg mehrmals (2—3 mal) ausgeführt werden. Davon ergaben 6 Pferde bei der zweiten Serumprüfung hinsichtlich der Agglutination wie Komplementbindung ein negatives Resultat. Bei einem Pferd, welches auf die Augenprobe hin positiv reagierte, ergab die erste Serumprüfung einen Agglutinationswert von 1300 und einen Bindungswert von 0,02, die zweite Serumprüfung aber lieferte einen solchen von 800—1300, dagegen einen



negativen Bindungswert. Bei der Obduktion war dieses im übrigen rotzfreie russische Beutepferd mit sechs kleinen abgekapselten Abszessen und einer bogenförmigen, 20 cm langen und dreifingerdicken Narbe in der Brustmuskulatur behaftet, an deren einem Ende sich ein walnußgroßer, harter, schwartig abgekapselter Knoten mit zentral gelegenem, haselnußgroßem Granatsplitter befand. Mithin erscheint die Agglutination und Komplementbildung nicht in allen Fällen absolut spezifisch, sondern es können sich im Blute von Pferden mit chronischen Eiterungen ebenfalls agglutinierende bzw. komplementbindende Substanzen bilden. Beim achten Pferd, welches bei der serologischen Prüfung dreimal einen Bindungswert von 0,02, aber einen Agglutinationswert von nur 500—800 ergab und bei dem die Augenprobe völlig negativ ausfiel, schuf wiederum die subkutane Malleinprüfung die erforderliche Aufklärung, indem das Pferd mit 38,5 : 40,8 = + 2,3° C mehr als 12 Stunden lang reagierte; die Obduktion ergab rechtsseitigen chronischen und akuten Nasenrotz.

D. Zu **Rotlaufschutz- und Heilimpfungen** hat das Tierhygienische Institut für das Jahr 1915 rund 290 l Serum im Werte von rund 3537 Mark hergestellt. Im Jahre 1915 wurden an die Großh. Bezirkstierärzte und praktischen Tierärzte im Großherzogtum 187,37 l Rotlaufserum (415 l im Jahre 1914) dispensiert, so daß zu dem noch rund 150 l betragenden Rest für das Jahr 1916 ein Vorrat an Rotlaufserum von beiläufig 200 l zwecks Deckung der zu erwartenden Bestellungen zu bereiten ist. Der Bedarf an Rotlaufkulturen zu Schutzimpfungszwecken betrug im Jahre 1915 9,485 l, welche in 788 Glastuben versandt wurden (gegen 22,195 l in 1839 Glastuben im Jahre 1914). Der Ankauf dieser selbst hergestellten Rotlaufkulturen würde im Jahre 1915 229 M. 10 Pf. (535,96 M. im Jahre 1914) betragen haben. Der Verbrauch an Rotlaufimpfstoffen hat daher im Jahre 1915 gegenüber dem Vorjahre abgenommen, was nicht nur auf den numerischen Rückgang der Impftierärzte, sondern auch auf die infolge der Kriegslage verminderten Schweinebestände zurückzuführen ist. Im übrigen wurden mit den vermittelst unserer Rotlaufimpfstoffe durchgeführten Rotlaufschutz- und Heilimpfungen an den geimpften Schweinen gute Erfolge erzielt.

E. Mäusetyphuskulturen wurden nach unserer Zusammenstellung im Jahre 1915 insgesamt 2821 an 71 badische Gemeinden,



landwirtschaftliche Vereine, Industrielle, Private usw. in 97 Sendungen (gegen 1822 Mäusetyphuskulturen an 208 badische Gemeinden usw. in 289 Sendungen im Jahre 1914) verschickt. Die Kulturen wurden auf Feldern, Äckern, Wiesen und in Häusern usf. praktisch angewendet. Die Mäuseplage brachte im Jahre 1915 nur in einzelnen Distrikten erhebliche Schädigungen. Das Auslegen großer Mengen des Mittels wurde auf Grund der Kriegslage infolge der Knappheit des Brotes bzw. Kartoffelbreies wesentlich erschwert und verteuert. Verhältnismäßig noch teurer stellte sich der Giftweizen, von dem der Zentner sich im Preise (60 bis 90 M.) verdoppelte; überdies sind die damit erzielten Erfahrungen meist ungünstige.

In jeder Hinsicht dagegen ermutigt das Schwefelkohlenstoffverfahren zu weiterer ausgedehnter praktischer Anwendung gegen Mäuseplage. Nach der Erfahrung in einer Gemeinde, der wie anderen Gemeinden das Tierhygienische Institut Schwefeldioxyd zur Mäusetilgung empfahl und den Bezug desselben vermittelte, ist Schwefelkohlenstoff das beste und billigste Mittel zur Mäusevertilgung, dessen Anwendung sich sehr einfach gestaltete. Nach einer Berechnung stellten sich die Kosten in dieser Gemeinde für den Morgen verwüsteter Felder auf nur beiläufig 87 Pf.

Die Einnahmen aus den selbst hergestellten Kulturen beliefen sich im Jahre 1915 auf 1205 M. 50 Pf. Nach Rattenpestkulturen hingegen bestand kaum Anfrage, so daß sich deren Herstellung nicht verlohnte. In einzelnen Fällen wurde das Auslegen einer Paste (von einem Teil pulverisierter Meerzwiebelwurzel, verrieben mit zwei Teilen Hackfleisch, mit zwei Eßlöffel voll Fett und Zucker) bei bestem Erfolg empfohlen. Die Ratten verenden hiernach alsbald an Vergiftung bzw. Zerreißung des relativ kleinen Magens infolge schwammähnlicher, voluminöser Aufquellung der Meerzwiebelwurzel.

F. Bakteriologische Fleischbeschau. Im Jahre 1915 wurde das Fleisch von insgesamt 33 (31 aus Baden und 2 aus Hohenzollern) Schlachtrindern, welche der Blutvergiftung verdächtig waren, bakteriologisch untersucht. Die dem Septikämieverdacht zugrunde liegenden Krankheiten waren in 16 Fällen Metritis septica, in 2 Fällen Metritis und Peritonitis, in 2 Fällen Fremdkörper-Peritonitis, in 3 Fällen Mastitis septica und in 10 Fällen anderweitige Krankheiten, wie Glossitis apostematosa nebst Metastasen in der Leber, verursacht durch Bac. pyogenes, Bacterium coli und Diplococcus pyogenes, Arsenikvergiftung bei Kieferaktinomykose, chronische Pyämie mit abgekapselten Eiterherden in der Leber



und mit Phlebitis apostematosa der Milzvenen infolge Bac. pyogenes bei einem wegen Phlegmone hinten rechts operierten Farren, Dekubitus, Hitzschlag auf dem Transport, akutes Aufblähen bei einer Kuh, die erst 3½ Stunden nach dem Entbluten ausgeweidet wurde und daher in Milz und Leber zahlreiches Bakterienwachstum aufwies usw. Den häufigsten Anlaß zur bakteriologischen Untersuchung gab weitaus die Fleischbeschau von (alten) Kühen; denn die Fleischproben stammten von 27 Kühen, 4 Rindern, 1 Farren und 1 Ochsen. Durch die bakteriologische Prüfung der eingesandten Proben erwies sich das Fleisch von 19 Rindern überhaupt bakterienfrei und von 10 Rindern als mit vereinzelten Bakterien (ohne Fleischvergifter) behaftet, während nur im Fleisch von 4 Rindern zahlreiche Bakterien (ohne Fleischvergifter) infolge eingetretener Fäulnis festgestellt wurden; Fleischvergifter fanden sich nicht vor. Auf Grund der bakteriologischen Untersuchung konnte daher das Fleisch von 29 Rindern zum menschlichen Genusse zugelassen werden, wodurch dem Nationalvermögen der bedeutsame Fleischwert von 29 Rindern, welche nach früheren Grundsätzen der Fleischbeschau der Vernichtung verfielen, erhalten wurde.

Von einer Kuh mit Scheidenriß, Beckenbindegewebsentzündung und septikämischen Veränderungen, von einer Kuh, wegen Hitzschlag im Verenden abgestochen, von einer Kalbin mit Abortus infolge Sturzes sowie von einem Rinde zeigte sich das Fleisch schon innerhalb zwei Tagen derart mit zahlreichen Bakterien durchsetzt, daß diese vier Schlachttiere gemäß § 33 Abs. I Nr. 18 als untauglich zum Genusse für Menschen zu erklären waren.

Bei einem 5jährigen, nach zweiwöchentlicher Krankheit notgeschlachteten Ochsen fand sich umfangreiche, tiefgreifende Nekrose und eitrige Infiltration des Schlauches und der Eichelspitze: das viszerale und Wandblatt zeigte in der ganzen Ausdehnung eine 1—2 cm tiefe, graugelbe, nekrotisch-schmierige Masse; die Penisspitze war auf Bohnengröße rings um die Harnröhrenmündung herum graugelb, nekrotisch, während die Harnröhre kaudalwärts unverändert erschien. Die Präputialöffnung wies starke Verklebung der Haare mit Eiter und eingetrockneten Schorfen auf, das umliegende Zellgewebe und die Bauchwand waren serös-sulzig infiltriert, handdick aufgequollen.

In den nekrotisch-eitrigen Massen wurde bakterioskopisch ein buntes Bakteriengemisch, darunter vorwiegend Bac. et Diplococcus pyogenes, Bact. coli, Bac. necrophorus ermittelt. Trotz der hochgradigen Nekrose und eitrigen



Infiltration des Schlauches und Penis lag nach der kulturellen Prüfung des Fleisches, der Fleischlymphdrüsen, der Milz und Leber, die auf stark beschickten zahlreichen Nährböden steril blieben, lediglich ein Lokalleiden vor.

Eine ältere, gut genährte Kuh erkrankte bei 40° C Temperatur und hohem Puls an stark geschwelltem, entzündetem Euter, versagte die Futteraufnahme und mußte wegen tödlicher Krankheit schon am dritten Tage notgeschlachtet werden. Die Mastitis parenchymatosa s. necrotica bewirkte gewaltige Vergrößerung und Schwere in der rechten Euterhälfte: das ganze rechte Hinterviertel war gleichmäßig derb, gelbrot bis braunrot mit blutigen Flecken und starker Gefäßinjektion, das Stützgerüst serös-sulzig infiltriert, die Acini getrübt, nekrotisch. Die Umgebung des scharf demarkierten rechten Hinterviertels bot handdicke, gelbsulzige Infiltration. Im rechten Vorderviertel fand sich geringgradige Veränderung, wie graurötliche Verfärbung, seröse Infiltration und Hyperämie. Die Euterlymphknoten erschienen durch markige Schwellung hühnereigroß, während die Kniefalten-, Achsel- und Submaxillardrüsen unverändert waren. Das genußtaugliche Fleisch, Milz, Leber und Nieren erschienen unverändert.

Mikroskopisch wurde im nekrotischen Gewebe des rechten Hinterviertels, dessen Entzündungsherd wie ein Sequester durch scharfe Demarkationslinien sich völlig ablöste, Bact. coli massenhaft wie in einer Reinkultur und häufig in Leukozyten phagozytiert nachgewiesen, das auf Endo-Agar rot wuchs, in allen Organen, Lymphdrüsen und im Fleisch aber gemäß der Prüfung auf einer großen Anzahl von Nährböden fehlte. Mithin handelte es sich um eine parenchymatöse, nekrotisierende Mastitis der rechten Euterhälfte, besonders des Hinterviertels, verursacht durch massenhafte Ansiedelung des Bact. coli, welche jedoch (dank der rechtzeitigen Schlachtung) rein lokal blieb, nicht einmal die regionären Lymphknoten waren infiziert. Nachweislich entwickelte sich das Leiden schon innerhalb drei Tagen zur tödlichen Krankheit.

Eine 12 jährige Kuh erkrankte am Abortus eines Wasserkalbes, wobei die Vorderfüße abgetragen und extrahiert wurden; schon vorher kamen Verletzungen des Uterus und der Scheide vor. Die Kuh lag fest, fraß nicht mehr, zeigte 100 Pulse und frequente Atmung. Temperatur (bei offenstehendem After) nicht erhöht. Im rechten Horn des Uterus, der 70 cm lang, 50 cm breit und nicht kontrahiert war, fand sich eine große Menge jauchiger, schokoladefarbener Flüssigkeit. Die Karunkeln schienen stark geschwellt, mazeriert, blutig-braunrot, die Uteruswand verdickt. Auf der gelbgrünlich verfärbten Schleimhaut lagen flockige Gewebsmassen. Die



Harnblase war stark gerötet, ihre Wand serös-sulzig infiltriert. Leber, Nieren, Milz ohne wesentliche Veränderungen.

Mikroskopisch wurden im Uterusexsudat sporulierende Ödembazillen, Bac. und Streptococcus pyogenes, Bact. coli zahlreich nachgewiesen. Das genußtaugliche Fleisch und die Fleischlymphdrüsen hingegen blieben, auf eine größere Reihe farbiger und gewöhnlicher Nährböden übertragen, völlig steril; Milz, Leber und Nieren lieferten nur vereinzelte saprophytische Kolonien.

Bei einer Kuh, welche vor 8 Tagen gekalbt hatte und wegen Gebärmutterentzündung notgeschlachtet wurde, bestand neben Metritis septica ein mannskopfgroßes Myom am Collum uteri: die Scheidenschleimhaut war grün verfärbt, mit graugelben nekrotischen Gewebsfetzen bedeckt; die Wandung des Uterus durch Schwellung verdickt, im Uterus selbst eine bedeutende Menge dunkelbrauner, jauchiger Flüssigkeit. Im Collum uteri befand sich eine mannskopfgroße, 28 cm lange, 20 cm dicke und 21,45 kg schwere, eirunde, kompakte Neubildung, die an der Oberfläche von einer bindegewebigen Kapsel überkleidet und auf der derben Schnittfläche durch fibrös-speckiges Stroma in apfelgroße, lappige Felder gesondert wurde. Der Tumor lag mitten im Collum uteri externum und wies auf der Schnittfläche ein gelbrotes, feinfaseriges, aus glatten Muskelzellen bestehendes Gefüge auf. Leber, Milz, Herz und Fleischlymphknoten waren nicht namhaft verändert.

Mikroskopisch fanden sich im Uterussekret und im Abstrich der Schleimhaut Streptococcus pyogenes, Bacterium coli und Bacillus subtilis massenhaft. Alle Nährböden, beschickt mit Fleisch und Organteilen, blieben steril. Der Mäusefütterungsversuch mit rohem und gekochtem Fleisch schloß Saprämie aus, weshalb das Fleisch genußtauglich war,

G. Die bakteriologische Nachprüfung von Untersuchungsproben tuberkuloseverdächtiger Rinder aus dem Großherzogtum Baden wurde im Tierhygienischen Institut folgendermaßen ausgeführt. In der Zeit vom 1. Januar bis 31. Dezember 1915 wurden insgesamt 1634 durch die Großherzoglichen Bezirkstierärzte eingesandte Proben von tuberkuloseverdächtigen Rindern bakteriologisch geprüft. Davon ergaben sich bei der bakteriologischen Untersuchung:

627 Fälle festgestellter offener Lungentuberkulose (38,37 %) und
759 Fälle von Lungentuberkuloseverdacht mit negativem bakteriologischen Untersuchungsbefund (46,45 %),
34 Fälle festgestellter Eutertuberkulose (2,08 %) und
116 Fälle von Eutertuberkuloseverdacht mit negativem bakteriologischen Befund (7,1 %),



14 Fälle festgestellter Gebärmuttertuberkulose (0,86 %) und
72 Fälle von Gebärmuttertuberkuloseverdacht mit negativem bakteriologischen Befund (4,41 %), ferner
12 Fälle von Darmtuberkuloseverdacht mit negativem bakteriologischen Untersuchungsbefund (0,73 %).

Von den 1634 bakteriologisch geprüften, tuberkuloseverdächtigen Untersuchungsproben konnten 660 Fälle (40,39 %) lediglich durch die mikroskopische Untersuchung und 15 Fälle (1,0 %) durch das Tierexperiment positiv ermittelt werden. Bei 959 tuberkuloseverdächtigen Fällen (58,69 %) fiel der bakteriologische Untersuchungsbefund negativ aus.

Das freiwillige Tuberkulosetilgungsverfahren wurde in sechs Amtsbezirken bei 23 Einzelbesitzern durchgeführt. Im ganzen wurden 22 Rinderbestände mit insgesamt 186 Rindern untersucht und zwar sind 126 Rinder der klinischen Untersuchung unterzogen worden. Dabei gelang es, 11 Fälle von offener Lungentuberkulose, je 1 Fall von Euter- und Gebärmuttertuberkulose, ferner 6 Fälle von einfachem Verdacht der Lungentuberkulose zu ermitteln. Die Zahl der bakteriologisch geprüften Gesamtmilchproben betrug 4, welche einen negativen Befund ergaben.

H. Die wesentlichen Ergebnisse der im Tierhygienischen Institut im Jahre 1915 ausgeführten **bakteriologischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen** von zahlreichen Seuchen und anderen Krankheitsfällen resultieren aus einem umfangreichen bearbeiteten Material, und zwar waren es im ganzen 568 Krankheitsfälle, welche sich größtenteils auf die Feststellung von Tierseuchen und auf die damit zu verwechselnden Krankheiten bezogen; dasselbe wurde fast durchweg von den Großherzoglichen Bezirkstierärzten und praktischen Tierärzten, zum Teil auch von Schlachthöfen entweder behufs Ermittelung des Befundes und der Diagnose oder zu Demonstrationszwecken eingesandt.

Von den 568 Krankheitsfällen betrafen:

215 anzeigepflichtige und andere Seuchen;
40 zooparasitäre Krankheiten;
78 Intoxikationskrankheiten;
6 Hautkrankheiten;
16 Krankheiten der Bewegungsorgane;
67 Krankheiten der Verdauungsorgane (darunter zahlreiche kastanien- bis gänseeigroße Usurae foliorum omasi bei einer 5 jährigen Kuh: über die Hälfte der Blätter besaß kastanien- bis gänseeigroße Durchlöcherungen, Defekte mit glatten



vernarbten Rändern, wie mit einem Locheisen herausgeschlagen; manche Blätter zeigten 2 bis 3 Durchlöcherungen, die von einer früheren nekrotisierenden Entzündung herrührten);

22 Krankheiten der Respirationsorgane;
18 Krankheiten der Zirkulationsorgane;
10 Krankheiten der blutbildenden Organe und des Blutes (darunter ausgebreitete Melanosis der Dura mater spinalis, des Periosts, der Lendenwirbel, des Kreuzbeins und der Beckenknochen bei einem 3 jährigen Rind: von den Rückenwirbeln bis zum Schweifansatz zeigte das Periost aller Wirbel- und Beckenknochen, die Gefäßscheiden der Zwischenwirbelgefäße ebenso wie die Rückenmarkshäute, ferner das intermuskuläre und retroperitoneale Bindegewebe teils fleckförmige, fast durchweg aber diffuse bis handflächengroße, tuscheschwarze Pigmentierungen, die namentlich an den Darmbeinschaufeln, an der Ventralfläche der Wirbel und der Dura mater spinalis als auffällige Schwärzungen hervortraten);
28 Krankheiten der Harnorgane;
11 Krankheiten der Geschlechtsorgane;
2 Krankheiten des Nervensystems und der Sinnesorgane;
3 Mißbildungen und endlich
52 Neubildungen, und zwar 27 gutartige und 25 bösartige Tumoren.

I. Sektionen fanden des weiteren 164 statt, und zwar wurden 21 Pferde, 3 Rinder, 1 Schaf, je 11 Schweine und Hunde, 2 Katzen, 7 Kaninchen, 29 Hühner, je 4 Enten und Kanarienvögel, 67 Forellen, je 2 Weißfische und Karpfen obduziert.

K. Bakteriologisch-chemische Prüfungen über Seuchenfälle, Nahrungsmittel, Futtermittel, Harnproben von Haustieren, Abwasser und Fleischmehl der Verbandsabdeckereien wurden im Jahre 1915 in mehrfacher Hinsicht ausgeführt. Im besonderen wurden Zuckermelasseproben auf Genußtauglichkeit untersucht, welche sich als unverdorben erwiesen. Vier Stück Schweinepökelfleisch wurden, da dasselbe nach dem Genuß Erkrankungen bei Soldaten in Form ödematöser Schwellungen der oberen Augenlider (wie bei Trichinosis) erzeugt haben sollte, mit negativem Ergebnis untersucht. Fleisch von einem 2 jährigen Eber wurde bei der



Untersuchung auf Genußtauglichkeit als mit geringgradigem Geschlechtsgeruch behaftet befunden und deshalb für ein minderwertiges, auf der Freibank zu verkaufendes Nahrungsmittel gemäß § 40 Nr. 3 B. B. A. bezeichnet. Wegen Währschaft wurde das Sputum einer tuberkuloseverdächtigen Kuh mit negativem Ergebnis untersucht. — Wegen eines Wilderergutachtens wurden Knochen von einem kleinen Wiederkäuer, welche als Rehbug deklariert waren, zur Untersuchung zu gerichtlichen Zwecken überwiesen: dieselben erwiesen sich zufolge einläßlicher Prüfung als keine Rehknochen, sondern Ziegenknochen; denn die Schulterblattgräte war nicht scharf und spitz, sondern stumpf; der Schulterblatthals war nicht schlank und dünn, sondern plump. Unterarm und Ellenbogenbein bildeten nur ein kleines ovales Loch, aber keine durchgehende Spalte, sondern die beiden Knochen waren miteinander verschmolzen.

L. Bemerkenswerte Krankheitsfälle während des Jahres 1915 ergaben sich folgende:

I. Maul- und Klauenseuche. In Malsch und Rauenberg (Amt Wiesloch) trat im November die Aphthenseuche unter den Tierbeständen bösartig auf und verursachte beängstigende Verluste. In Malsch waren im ganzen 127 Ställe mit 312 Rindern, 23 Schweinen und 98 Ziegen verseucht. Erkrankt waren nahezu alle Tiere. Verendet sind 102 Rinder, 16 Ziegen und 1 Schwein. Außerdem mußten 6 Rinder notgeschlachtet werden. Der Schaden wurde insgesamt auf 73 000 Mark, die Schadenfälle der verendeten Tiere auf 49 500 Mark berechnet. — In Rauenberg, wo die Seuche weniger bösartig verlief, waren 9 Gehöfte mit 44 Rindern, 13 Schweinen und 1 Ziege verseucht. Verendet sind 10 Rinder, notgeschlachtet wurden 6 Rinder, darunter zwei wertvolle Zuchtfarren.

In Hinsicht des raschen Tiersterbens hielten die Besitzer die Krankheit irrtümlich für Rinderpest, so daß einläßliche Nachprüfung nötig fiel.

Von 14 gleichzeitig verendeten Rindern wurden zwei frische Kadaver zerlegt; der Befund beider stimmte überein:

An der Nase, den Lippen, der Zunge, am Gaumen fanden sich ungewöhnlich zahlreiche und große Blasen und Erosionsgeschwüre, die (wie am 4. bis 5. Tage nach Seuchenbeginn) vom Rande her frische Epithelüberhäutung zeigten. — Die Schleimhaut des Schlund-

kopfes war braunrot verfärbt, geschwellt, entzündet. — Die Cuticula des Pansens, des Netz- und Blättermagens erschien mazeriert, ihre Unterlage teils fleckig, teils diffus dunkelbraunrot verfärbt, kapillär injiziert, entzündet. Die Schleimhaut des vorderen Dünndarmabschnittes bot Auflockerung, purpurrote Verfärbung, intensive Entzündung; der Inhalt desselben war verflüssigt, mit Blutbestandteilen untermischt, schokoladefarben, der übrige Darm hingegen unverändert. — Die Leber zeigte parenchymatöse Degeneration, die Milz venösen Stauungstumor und die Nieren blaurote Verfärbung.

Das Herz bot unter der Serosa der Kranz- und Längenfurche im Verlaufe der Gefäße zahlreiche schwarzrote Hämorrhagien; selbst federkielstarke Blutgefäße enthielten im adventitiellen Bindegewebe schwarzrote Blutextravasate; im Herzbeutel rötliche Flüssigkeit. Die Herzkammern waren mit schwarzroten Agoniethromben und schlaff geronnenem Blut prall gefüllt, erschlafft und erweitert, unter dem Endokard zahlreiche flächenhafte Petechien. Das Myokard war auf den Schnittflächen teils trocken getrübt, mit vielen staubförmigen Blutungspunkten durchsetzt, teils fanden sich zahlreiche fleckförmige, bis linsengroße, unregelmäßig begrenzte, lichtgraue bis gelbliche, getrübte Degenerations- bzw. Nekroseherde, besonders an der Basis und in der Herzscheidewand. An diesen Stellen erschien das Sarkoplasma körnig und schollig zerfallen, die Muskelfaserung undeutlich, verwischt; die nekrotischen Herde lagen zumeist um Kapillargefäße herum: Myocarditis parenchymatosa s. necrotica multiplex, apoplektiformer Tod infolge Herzinsuffizienz, welche durch spezifische infektiös-toxische Einwirkungen des Aphthenseuchengiftes bedingt wird, da sich die apoplektiformen Todesfälle fast regelmäßig vom vierten Erkrankungstage ab einstellen, zu welcher Zeit nach erfolgtem Platzen der Blasen und Abschlucken der virulenten Blasenlymphe das Gift in vermehrtem Maße zur Resorption gelangt. Die myokarditischen multiplen Entzündungsherde stellen allein die Ursache der tödlichen Herzinsuffizienz dar, da anderweitige Organveränderungen, durch welche sich der plötzliche Tod erklären ließe, in den obduzierten Kadavern nicht nachzuweisen waren.

Die Lunge zeigte hochgradiges Ödem und Stauungshyperämie, während die Schleimhäute des Kehlkopfes, der Trachea und der Bronchien sich durch fleckige, diffuse, braunrote Verfärbung und Entzündung auszeichneten. Auf denselben und in der Nase fand sich eine große Menge blutig-rötlichen Schaumes. — Die Haut des Zwischenklauenspaltes, besonders der Hinterfüße, war grauweiß, nekrotisch-fetzig, darunter lagen hochrote Erosionsflächen. Veränderungen der Rinderpest, die sich besonders durch nekrotischkäsige Geschwüre im Dickdarm usf. differenziert, fehlten.

Die untersuchten aphthenseuchekranken Rinder in den beiden Gemeinden zeigten im Maul, über dem Saumband der Klauen und



an den Euterstrichen ungewöhnlich große und zahlreiche Blasen und Erosionen. Die anscheinend nicht schwer kranken Tiere wurden vom apoplektiformen Verenden, das unter Atemnot, Zittern, Zusammenbrechen in kürzester Zeit erfolgte, rasch während der Futteraufnahme am 4. oder 5. Krankheitstag befallen oder lagen morgens tot im Stall.

Am bösartigen Seuchenverlauf in Malsch trugen unhygienische Stallverhältnisse eine Hauptschuld: die noch mit Geflügel übervölkerten Ställe waren niedrig, zu klein, mit Rindern überstellt, dunstig, nicht ventiliert, die Standplätze nicht rein, die Streu von Mistbrühe oder Jauche durchfeuchtet, welche zudem aus den kleinen Jauchegruben leicht überlief und von Gehöft zu Gehöft fortfloß. Die Ställe grenzten mit ihren Vorplätzen unvermittelt aneinander, die Gehöfte lagen an kleinen engen Gassen ungewöhnlich nahe beisammen, bergig, neben- und übereinander, so daß Verschleppung des Kontagiums und Reinfektion der Tiere (abgesehen vom nachbarlichen Personenverkehr) schon durch die nachteilige Lage kaum vermeidbar waren.

Nachdem den beteiligten Landwirten Unterweisungen über die Vorbeuge und Behandlung der Aphthenseuche und eine kurzgefaßte Belehrung über Haltung, Fütterung und Pflege, über medikamentöse Behandlung der Erosionen im Maul, an Klauen und Euter, über die besondere Haltung und Fütterung der Kälber und Schweine, über die Desinfektion des Kotes, Harnes, der Streu, der Ställe, Jauchegruben und Dunghaufen erteilt worden waren, trat dank der Befolgung der angeordneten Vorkehrungen Besserung und alsdann Sistieren der Seuche ein.

II. Influenza. Ansteckende Lungenbrustfellentzündung (Brustseuche) wurde im Jahre 1915 in sieben verschiedenen Pferdebeständen (ausschließlich bei Militärpferden) und zwar als Mischinfektion, kombiniert mit Druse, nachgewiesen und verlief in diesen Fällen bösartig.

So erkrankten von 300 Pferden eines Pferdedepots 80 unter hohem kontinuierlichen Fieber, bei denen außer den Erscheinungen der Lungenbrustfellentzündung Kombinationen mit Druse auftraten, indem 10 Pferde gleichzeitig Abszesse der Kehlgangsdrüsen nebst eitrigem Nasenausfluß aufwiesen. Die Pferde eines Artillerieregiments ferner erkrankten zahlreich nicht nur unter den Erscheinungen der Brustseuche, sondern auch an kopiösem gelben Nasenausfluß, an Vereiterung der mandibularen Lymphknoten. Des weiteren erkrankten die Pferde eines Pferdelazaretts gehäuft an sehr kontagiöser Lungenbrustfellentzündung bei anhaltenden Temperaturen von 40 bis 41,5° C und heftiger Dyspnoe, gleichzeitig stellten sich außer eitrigem Nasenausfluß Schwellung und Eiterherde in den mandibularen und subparotidealen Lymphknoten ein.



Die Pferde erkrankten oft während der Reitübungen unter Mattigkeit, Schweißausbruch hoch fieberhaft, worauf sich Appetitlosigkeit, blasse glasige oder gerötete bzw. gelb verfärbte Schleimhäute, pneumonische und pleuritische Erscheinungen anschlossen, während rostfarbener Nasenausfluß oft vermißt wurde. Die Seuche verbreitete sich derart, daß täglich ein oder mehrere Pferde hoch fieberhaft krank wurden. Druse und Influenza pectoralis traten nicht nur in dem gleichen Pferdebestande bei verschiedenen Pferden, sondern auch bei ein und demselben Pferd kombiniert und dann fast durchweg mit tödlichem Ausgang auf, der besonders durch vorausgegangene Transporte, Überanstrengungen, durch Kälte, Nässe usf. nachteilig beeinflußt wurde. Oftmals schloß sich, nachdem die primäre Infektion schon nahezu abgelaufen war, nekrotisierende bis gangränöse Bronchopneumonie an, die durchweg letal endigte.

Bei den ausgeführten Sektionen erwiesen sich die Pferde mit Veränderungen der Brustseuche und Druse nebst deren Kombinationen behaftet. Die sero-fibrinöse Pleuritis bzw. Perikarditis und die kroupöse Pneumonie waren oft schon in der Rückbildung begriffen, und in den submaxillaren und subparotidealen Lymphknoten befanden sich Eiterherde der Druse. Bei der gleichzeitig vorhandenen, sich sekundär an die Druse bzw. Influenza oder deren Mischinfektion anschließenden, nekrotisch-gangränösen Bronchopneumonie lagen in den dunkelbraunrot hepatisierten Lungenlappen zahlreiche linsen- bis bohnengroße, graugelbe, trocken-nekrotische Herdchen, sowie kastanien- bis hühnereigroße Kavernen mit Sequestern oder gefüllt mit gänzlich eitrig-jauchig eingeschmolzenem, schokoladefarbenem, übelriechendem Zerfallsbrei. Außerdem bestand parenchymatöse Degeneration des Herzens, der Leber und Nieren nebst Veränderungen allgemeiner Sepsis.

Bakterioskopisch wurden in den Lymphdrüsenabszessen zahlreiche Drusestreptokokken nachgewiesen, während in den nekrotisch-jauchigen Lungenherden Diplococcus equi, Pasteurella equina Lignières, ferner Bac. pyogenes und Bact. coli enthalten waren.

III. Von **veterinärpolizeilich zu bekämpfenden Tuberkuloseformen** wurden offene Lungentuberkulose mit in die Bronchien eingebrochenen kavernösen Herden bei 18 Rindern, Eutertuberkulose bei 15 Kühen, Darmtuberkulose mit Geschwüren bei 7 Rindern, offene Uterustuberkulose bei 14 Kühen und offene Nierentuber-



kulose mit Durchbrüchen in das Nierenbecken bei 1 Rind nachgewiesen. Kongenitale Tuberkulose mit vorwiegender Erkrankung der bronchomediastinalen Lymphknoten gelangte bei 2 Kälbern und hochgradige Tuberkulose bei 3 Ziegen und 1 Katze zur Feststellung.

1. Kehlkopftuberkulose. Für die klinische Erkennung derselben ist besonders wichtig, daß beim Rinde die tuberkulösen Wucherungen des Kehlkopfes infolge Peri- und Parachondritis tuberculosa, entsprechend dem eigenartigen Verlauf der Lymphgefäße zwischen den Knorpelringen entlang des lockeren Zellgewebes oftmals nach außen durchbrechen und auf der korrespondierenden Unterfläche des Larynx zu bohnen- bis selbst hühnereigroßen, derben, abgekapselten, tuberkulösen Neubildungen und Abszessen führen, die am lebenden Rinde auf der Außenfläche des Kehlkopfes durch Palpation leicht ermittelt werden können.

Tuberculosis laryngis bei einer gleichzeitig mit offener Uterus- und Eutertuberkulose behafteten Kuh. Auf dem Kehlkopfboden lag eine eßlöffelgroße, 1 cm über die Oberfläche prominierende tuberkulöse Infiltrationswucherung, die größtenteils von der intakten Schleimhaut überzogen erschien, stellenweise aber wickenkornkleine Ulzera aufwies. Die tuberkulöse Granulation brach ferner zwischen den Knorpelringen entlang des lockeren Zellgewebes nach außen durch und etablierte sich als walnußgroßes, graugelbes, solides, tuberkulöses Fibrom auf der Außenfläche des Kehlkopfes. Die oberen Halslymphknoten waren taubeneigroß, von gelbkäsigen Herdchen durchsetzt.

2. Tuberkulöse Degeneration eines Bronchus im mittleren Lungenlappen. Während Tuberkelknötchen und Geschwüre auf Bronchialschleimhäuten zuweilen vorkommen, handelt es sich hier um noch nicht beschriebene gleichmäßige, tiefgreifende, nekrotisch-käsige Degeneration eines mannsfingergroßen Abschnittes des Bronchus im mittleren Lungenlappen ohne anderweitige tuberkulöse Veränderungen.

Die primäre tuberkulöse Nekrose und Verkäsung des Bronchus war bei dieser Kuh aerogen entstanden. Der Hauptbronchus, der als stärkster Bronchus den mittleren Lungenlappen versorgt, war auf Mannsfingerlänge und -dicke in eine röhrige tuberkulöse Infiltration und Verkäsung umgewandelt. Die Schleim-



haut, die Knorpeln und das peribronchiale Gewebe waren auf 1 bis 2 cm Dicke ringsum homogen-nekrotisch bis trocken-käsig, bröckelig, gleichmäßig fahlgelb verfärbt, das Lumen kaum noch für einen Bindfaden passierbar. Die röhrig-zylindrische, mannsfingerstarke, diffuse Verkäsung des Bronchus des mittleren Lungenlappens hob sich von der Umgebung durch scharfe Demarkationslinien und durch hochrote Entzündung in der Umgebung deutlich ab.

Nachbarlich hiervon bestand auf 2 bis 3 cm Breite pneumonische Infiltration und Atelektase, in die zahlreiche Miliartuberkel eingelagert erschienen. Die übrigen Lungenpartien waren völlig frei und nur die Bronchialdrüsen enthielten noch einige kleine, käsige Herdchen. In den nekrotisch-käsigen, schmierigen Massen des degenerierten Bronchus bildeten Tuberkelbazillen ausgedehnte Lager.

3. Tuberkulose bei Ziegen. Wiewohl die Tuberkulose bei Ziegen Ähnlichkeit mit den tuberkulösen Prozessen bei Rindern besitzt, bestehen Besonderheiten nicht nur im Verlauf, der sich überaus chronisch hinzieht, sondern auch hinsichtlich der anatomischen Beschaffenheit der Veränderungen. Wie beim Schaf neigen die tuberkulösen Herde der Ziege im allgemeinen zu frühzeitiger, hochgradiger Verkalkung, während in den Lungen von Ziegen neben zahlreichen miliaren Tuberkeln vorwiegend große Knoten, abszeßähnliche Erweichungen und Kavernen mit Einbrüchen in die Bronchien auftreten; die größeren Herde weisen dicke, glattwandige, fibröse Kapseln mit gelblichgrünem schmierigen Käse auf, der sich restlos aus der Kapsel ausheben läßt. Von den nachstehenden Tuberkulosefällen bei Ziegen verliefen zwei Fälle unter dem Bilde primärer offener Lungentuberkulose, die dritte Ziege war mit generalisierter Tuberkulose behaftet.

Primäre kavernöse Tuberkulose der Lunge bei einer Ziege. Im rechten Hauptlappen lag ein walnußgroßer, gelber, fibrös-käsiger Herd, welcher auf der Schnittfläche eine dicke, fibröse, glatte Kapsel mit taubeneigroßer Kaverne aufwies, die von gleichmäßig erweichtem, gelbem, schmierig-käsigem Brei erfüllt war; letzterer ließ sich aus der glatten Kapselhöhle restlos ausschälen. In der Umgebung fanden sich sechs disseminierte erbsengroße, käsige Tuberkel mit fibröser Umwallung. Die linke Lunge enthielt linsengroße, fibröse Tuberkel mit käsig erweichtem Zentrum.

Die broncho-mediastinalen Lymphknoten boten hanfkornkleine, trockenkäsige Herde. In Trachea und Bronchien fand sich schleimig-eitriges Sekret. Die Ziege war im übrigen gut genährt und deren Fleisch genußtauglich.



Primäre offene Lungentuberkulose nebst metastatischer Darmtuberkulose bei einer 5jährigen Ziege. In der rechten Lunge saß ein taubeneigroßer, fibrös umwallter, mit gelbgrünem weichen Käse gefüllter kavernöser Herd. Im linken Hauptlappen fand sich ein kastaniengroßer, von dickem fibrösen Stroma durchzogener tuberkulöser Knoten, der auf der Schnittfläche von massigen, stecknadelkopf- bis erbsengroßen, fibrös-käsigen, mörtelähnlichen Erweichungen durchsetzt war. Nachbarlich hiervon enthielt das Lungenparenchym bohnengroße Knoten. Die kastaniengroßen Bronchialdrüsen waren total fibrös-kalkig entartet. Von den Gekröslymphknoten bildete die vordere Hälfte taubenei- bis mannsfingergroße, derbe, höckerige, zusammenhängende Stränge, die auf der Schnittfläche ein speckiges Bindegewebsgerüst mit zahlreichen wickenkornkleinen Verkalkungen enthielten.

Im Bronchialeiter wurden Tuberkelbazillen vom Typus bovinus mäßig zahlreich nachgewiesen. Wegen hochgradiger Abmagerung war der ganze Tierkörper ungenießbar.

Generalisierte Tuberkulose bei einer 2jährigen Ziege. Die Pleura der rechten Lunge war mit dem Zwerchfell und Herzbeutel ausgedehnt verwachsen, $1/2$ bis 1 cm dick und zeigte an der Oberfläche dicke, netzförmige Fibrinauflagerungen, in der Tiefe bindegewebige Organisation. Außerdem enthielt die verdickte Pleura massenhaft wickenkorngroße, graugelbe, zentral verkäste Perlen. Im rechten Hauptlappen lag ein haselnußgroßer, grünlichkäsiger, kavernöser Herd mit fibröser, glatter Kapsel. In der Umgebung saßen zahlreiche disseminierte, fibrös-käsige Miliartuberkel, während die linke Lunge nur einige Miliartuberkel aufwies. Die kastaniengroßen broncho-mediastinalen Lymphknoten boten käsigkalkige Einlagerungen, die Bronchien schleimig-eitrigen Belag. — Im Leberparenchym und den Portaldrüsen lagen wickenkornkleine, grauweiße, verkalkte Tuberkel. Die vergrößerte Milz zeigte nicht nur erbsengroße, mörtelartig verkalkte Tuberkel, sondern auch stecknadelkopfkleine, gelbe, akute Miliartuberkel. Alle Darmlymphknoten stellten zusammenhängende, derbe, höckerige, vergrößerte Stränge vor, die auf den Schnittflächen fibröse Entartung und trocken-käsige Einlagerungen aufwiesen. Auf dem linksseitigen Wandblatt des Peritoneums saßen zahlreiche kleinlinsengroße, gelbe, derbe Perlen.

Im Bronchialeiter wurden Tuberkelbazillen vom Typus bovinus mäßig



zahlreich nachgewiesen. Wegen hochgradiger Abmagerung war der ganze Tierkörper ungenießbar.

4. Tuberkulose der Katze. In Städten ist die Tuberkulose bei Katzen nicht sehr selten. Die Infektion vollzieht sich zumeist vom Verdauungskanal aus mit Erkrankung der Mesenterialdrüsen; häufig erkrankt auch die Lunge. Im allgemeinen exzellieren die tuberkulösen Knoten auf den Schnittflächen durch ihre milchweiße Farbe infolge fettiger oder eitriger Degeneration, worauf sich in den Lungen Kavernen bilden können.

Chronische Lungentuberkulose bei einer ganz weißen, blauäugigen, tauben, 15 jährigen Angorakatze.

Der Verlauf der Tuberkulose erstreckte sich bei dieser Katze auf sieben Jahre; sie erkrankte zuerst unter den Erscheinungen einer Bronchitis und äußerte starken Husten; auf Prießnitzumschläge hin erfolgte Besserung, aber in der kälteren Winterszeit stellte sich regelmäßig Husten ein, der im Sommer wieder verschwand; im letzten Sommer aber persistierte der Husten und die Katze erkrankte in den letzten Tagen unter heftigen Husten- und Atmungskrämpfen und verendete plötzlich, als sie zwei anderen Katzen nachsprang. Außerdem war die Katze von Geburt an taub.

Alle Lungenlappen boten zahlreiche stecknadelkopf- bis erbsen-, auch einige taubeneigroße, hellgelbe bis grauweiße, derbe, fibröse Knötchen und Knoten, so daß stellenweise nur noch streifenförmige Reste normalen Lungengewebes vorhanden waren. Die Knoten sprangen halbkugelig über die Oberfläche vor, waren blaß und hoben sich vom übrigen hyperämischen Parenchym deutlich ab. Auf der Schnittfläche erwiesen sich die Knötchen als chronische, fibröse, harte Tuberkel, während die taubeneigroßen Knoten in der Peripherie eine dicke fibröse Kapsel, im Zentrum aber eine erbsengroße unregelmäßige Kaverne mit weiß-trübem fettig-eitrigen Inhalt zeigten.

In der Umgebung erschien das Lungengewebe emphysematös gebläht, filzig und puffig. Die bohnengroßen, derben Bronchialdrüsen enthielten linsengroße, fahlgelbe, nekrotische Herdchen. Die Schleimhäute der Trachea und Bronchien waren gerötet, mit blutig-eitrigem Sekret bedeckt. Im Abstrich der Lungenknoten fanden sich mäßig zahlreich Tuberkelbazillen vom Typus humanus.

Histologisches: Die Schnittbilder boten das bekannte Aussehen tuberkulöser Veränderung nicht; rein zellige, epitheloide, retikulierte Tuberkel mit Riesenzellen fehlten fast ganz; ebenso vermißte man tuberkulös-käsige, broncho-pneumonische Herde; der tuberkulöse Prozeß kennzeichnete sich vornehmlich durch den ver-

schwommen-fibrösen, indurativen Charakter, der nur wenig Tendenz zur Knötchenbildung, zur Verkäsung oder Verkalkung aufwies. Die bindegewebige Induration ging von den interalveolären Septen bzw. deren Lymphbahnen aus und dauerte jahrelang an, so daß es zu Verhärtungen, Verschrumpfungen, zur Karnifikation und Induration der Lunge kam.

Die gewucherten bindegewebigen Herde flossen meist zusammen oder waren durch fibrös verhärtetes Lungengewebe verbunden. An anderen Stellen fand sich ausgebreitete diffuse Induration, so daß die untergegangenen Alveolen vom granulös-fibrösen Prozeß ausgefüllt und durchwachsen erschienen. Der chronisch-pneumonische indurative Wucherungsprozeß wurde nur stellenweise durch miliare käsige Nekrose unterbrochen und nur an wenigen Bronchien traten Käseherde auf, die zum Durchbruch und zur Entleerung der Erweichung führten; eitrig-erweichte Kavernen waren nur sparsam eingestreut. — Die knötchenförmigen Herde bestanden aus nur undeutlicher zentraler Nekrose, aus Epitheloidzellen und Lymphozyten, die Fibroblasten waren mehr spindelförmig als epitheloid. Riesenzellen fehlten gänzlich, ebenso Verkalkungen.

Die Pleuraverdickung bestand aus Granulationsgewebe mit reichen Fibroblasten und sprossenden Blutkapillaren. Hiernach erweist sich der Lehrsatz Darwins als richtig, daß alle weißen Katzen mit blauen Augen taub sind.

IV. Aktinomykose. Bei Rindern wurde Aktinomykose im ganzen in 12 Fällen festgestellt, darunter sechsmal myelogene Kieferaktinomykose.

Eine faustgroße Aktinomykose im rechten Hauptlappen der Lunge war bei einer zweijährigen Kalbin, bei der die markig geschwellten peribronchialen Lymphknoten frei von Herdeinlagerungen waren, aerogen entstanden. Die Lunge wies nur im vorderen Abschnitt des Hauptlappens eine faustgroße tumorähnliche, um Bronchien herum gelegene Verhärtung auf, in der das grauweiße interlobuläre Bindegewebe auf Handflächengröße fibrös-speckig verbreitert erschien. Darin lag die faustgrose granulös-fibröse Neubildung von derber Konsistenz und graugelber Färbung, in die kleinste gelb-getrübte Herdchen mit zierlichen Aktinomyzesdrusen eingesprengt waren.

Bei einer 10jährigen, sonst normalen Schlachtkuh wurde inmitten einer Lebervene ein bohnengroßes embolisches Aktinomykom ermittelt. In einer federkielstarken dünnwandigen



Vene saß das bohnengroße, gelbrote, granulös-speckige Aktinomykom, das durch die daselbst kapselförmig verdickten Gefäßwände eingeschlossen war. Der festweiche Knoten zeigte auf der Schnittfläche zahlreiche sandkornkleine, gelbe, kalkige Drusen, die mikroskopisch Strahlenpilze vorstellten.

Bei vier weiteren Rindern wurde jeweils Aktinomykose in der Maul- und Nasenhöhle, im Netzmagen, im Labmagen und Hodensack in bedeutenden Umfängen nachgewiesen.

1. Stomatitis actinomycotica ulcerosa, ausgehend vom entzündeten Zahnfleisch der beiden oberen dritten (vordersten) Prämolaren, walnußgroße Tonsillitis actinomycotica, sekundäre ausgebreitete kleinknotige Aktinomykose der Nasen- und Nebenhöhlen nebst metastatischer Aktinomykose der Rachenlymphknoten bedingend, bei einem hierwegen notgeschlachteten 2 jährigen Ochsen. Das aufgelockerte Zahnfleisch der eben durchbrechenden vordersten oberen Prämolaren war hoch gerötet, wallartig vorspringend und

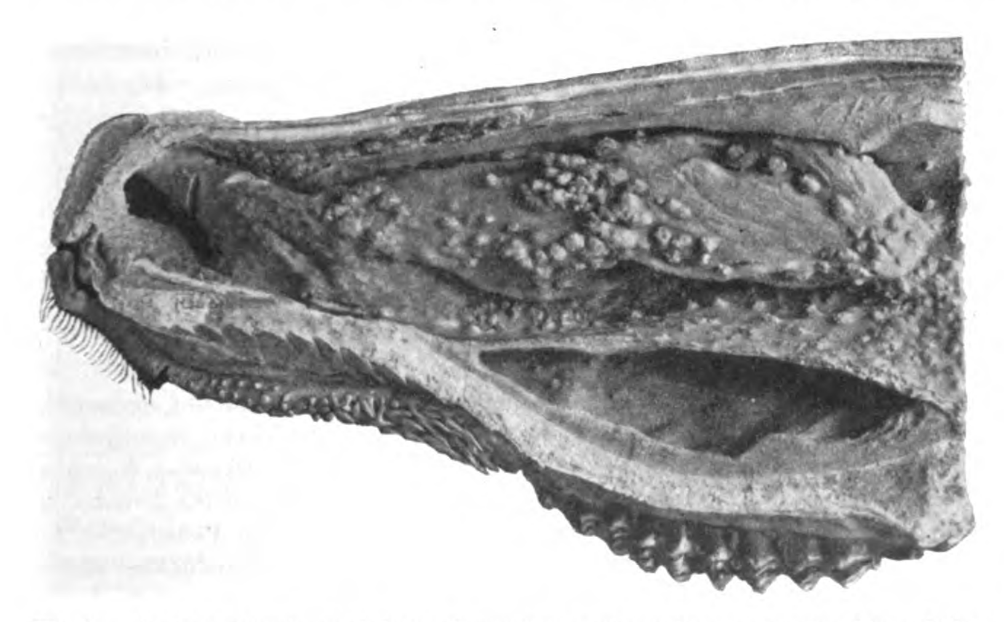


Fig. 1. Actinomycosis nodularis disseminata et confluens in der Nasenhöhle eines zweijährigen Ochsen. — Das Nasenlochende nebst Falten der Concha inferior ist in dicke, aktinomykotische Infiltration, die das Nasenloch fast ganz verstopfte, umgewandelt; dahinter submukös gelegene, vielfach in Gruppen beisammensitzende, konfluierende, warzenähnliche Aktinomyzesknötchen. Im ventralen Nasengang und in der Kieferhöhle viele disseminierte miliare Knötchen und dornförmige Höcker.

beiderseits symmetrisch von aktinomykotischen Granulationen durchsetzt; rechts und links von der Medianlinie lag neben jedem Aktinomykom ein pfenniggroßes, zackiges, hochrotes Geschwür mit kleinsten eingesprengten gelblichen Körnern; am zahnlosen Rande des Zwischenkiefers fanden sich zahlreiche linsengroße, fleckförmige, aktinomykotische Geschwüre. — Beide Tonsillen waren walnuß- bis kleinapfelgroß, gelbrot, derb, von aktinomykotischen Granulationen durchsetzt.

Die Schleimhäute des Septums und der Nasenmuscheln erschienen beiderseits von unzähligen submiliaren, miliaren und hypermiliaren Knötchen von i-Punkt- bis Erbsengröße dicht übersät; die Knötchen lagen häufig zu Gruppen beisammen und bildeten dann warzig-höckerige, brombeerähnliche, prominierende, rötlich-gelbe, halbtransparente Knoten. An den vorderen Naseneingängen verstopften birnengroße, granulös-fibröse, aktinomykotische Infiltrationen die Nasenlöcher fast ganz; aber auch um die Nasenöffnungen herum lagen massig miliare Aktinomyzesknötchen. Selbst die leicht geröteten, serös gequollenen Schleimhäute der Oberkieferhöhlen bargen viele wickenkornkleine, fahlgelbe Knötchen und dornförmig zugespitzte Höcker. — Die Schleimhäute der Choanen waren mit miliaren aktinomykotischen Herdchen und dornförmigen Höckern dicht besetzt. — Die Rachenlymphknoten erreichten Kastaniengröße, erschienen derb induriert und von wickenkornkleinen, gelben Herdchen durchsetzt. — In das eingedickte, rotgraue, blutigschleimige Nasendejekt waren massenhaft fahlgelbe, sandkorngroße Aktinomyzeskörner eingestreut, die im Nasenausfluß unschwer nachzuweisen sind.

Mikroskopisch wurden Aktinomyzespilze in den Knoten massenhaft nachgewiesen, und zwar traten dieselben erstens als frische, asterförmige, lediglich aus radiär gerichteten Fäden bestehende (nicht verkalkte) Kolonien, zweitens als ziemlich große, verkalkte, mit Keulen ausgestattete Drusen, sowie drittens als ausgebreitete, aus massenhaften verfilzten Fadengeflechten bestehende Pilzlager auf. — Aus der primär erkrankten Mundhöhle dürften die Pilze mit der Zungenspitze beim Auslecken der Nasenlöcher auf die Nasenschleimhäute (und zwar wiederholt) übertragen worden sein. (Vergl. Handb. der patholog. Mikroorg. 1913, Bd. V, S. 342.)

2. Mannsfaustgroßes, primäres Aktinomykom im Netzmagen bei einer Kuh, die gewerblich geschlachtet wurde und anderweitige Veränderungen nicht aufwies.

Der Netzmagen barg mitten in seiner Wandung eine kuchen-



ähnliche, handflächengroße, 12 cm im Durchmesser haltende, 4 cm dicke, rundliche, ockergelbe, über die Oberfläche stark vorspringende Granulationsneubildung; ihre Ränder ragten wallartig über und wurden von der Epitheldecke lippenförmig umfangen. Die dem Lumen des Netzmagens zugekehrte Oberfläche der Neubildung war zwar stark konvex, aber durch tiefe Furchen und Klüfte, ferner durch bohnengroße, geschwürige Defekte unregelmäßig gestaltet. Die Basis des Aktinomykoms durchwucherte mit ihren Wurzelausläufern die Netzmagenwand gänzlich und wölbte sich über die 1 cm dicke, grauweiße, fibrös-schwartige Serosa der Haube in Mannshandgröße vor. Die Schnittfläche der Neubildung erschien fahlgelb, schwammigweich bis granulös-fibrös und nicht nur von stecknadelkopfkleinen, gelben Drusen, sondern auch von kleinen und großen, eitrig-eingeschmolzenen Herden durchsetzt.

Mikroskopisches: In den von den Schnittflächen gefertigten Objektträgerausstrichen fanden sich massenhaft Bacillus et Streptococcus pyogenes als sekundär angesiedelte Eitererreger, ferner ziemlich zahlreich Aktinomyzesfäden, die teils als geschwungen verlaufende unseptierte oder als aus Kurzstäbchen zusammengesetzte Fäden, teils als rechtwinklig verzweigte, teils als am Ende dichotomisch geteilte Fadenpilze auftraten und besonders deutlich mit Methylenblau gefärbt erschienen. — In den aus den Schnittflächen unter Zusatz unverdünnter Essigsäure hergestellten Zupfpräparaten wurden stark verkalkte Aktinomyzesdrusen von umfangreicher Gestalt nachgewiesen, an welchen nach Entkalkung die radiär gerichtete, periphere Keulenschicht und das zentrale feine Fadengeflecht zu erkennen war.

Schnittbilder aus verschiedenen Stellen des Aktinomykoms zeigten als Grundsubstanz ein ausgedehntes, zellreiches Granulationsgewebe (kleine und große Rundzellen, Spindelzellen, Fibroblasten usw.) mit wenig Zwischensubstanz, in das die verkalkten Aktinomyzesstöcke eingestreut erschienen, die von einem Wall polynukleärer Leukozyten mit starkem Kernzerfall umsäumt waren, so daß die Drusen aus den Schnitten vielfach ausfielen. Die kleinen Pilzrasen hingegen wiesen infolge starker Verkalkung vorgeschrittene Degeneration auf, weshalb die Gramfärbung an abgestorbenen Pilzrasen ebenso wie die Hämatoxylin-Eosinfärbung versagte, während Eosin- (24 Stunden bei 37 ^{0} C)-Hämatoxylin- (2 $^{1}/_{2}$ Min.) -Färbung leuchtend rote Drusen schuf.

Mithin wies der aktinomykotische Prozeß nicht nur keine Tendenz zur Propagation, sondern, wenn von der sekundär erfolgten Eiterinfektion abgesehen wird, Absterbevorgänge der Aktinomyzespilze und Neigung zur Heilung durch Vernarbung auf, wie dies in so vielen Fällen der Aktinomykose des Rindes beobachtet wird.

3. Mannskopfgroße, primäre, geschwürige Aktinomykose des Labmagens mit Metastasen in der Bauchhöhle und Lunge bei einem 4jährigen Farren, der gewerblich geschlachtet wurde, gut genährt war und anderweitige Veränderungen nicht aufwies.

Inmitten des Labmagens lag ein mannskopfgroßes, 2,02 kg schweres, 19 cm im Durchmesser haltendes, rundliches Aktinomykom, das kopfgroß in die erweiterte Höhlung des Labmagens hineinragte. Die dem Lumen des Abomasus zugekehrte Seite des Aktinomykoms bildete jedoch ein großes, rundes, 18 cm breites, teils mehr seichtes, teils tiefgreifendes Geschwür, dessen Grund weich und von vielen erbsen- bis taubeneigroßen, kavernösen, mit graugelbem eingedickten Eiter erfüllten Erweichungsherden durchsetzt war, die zum Teil als fingergroße Fisteln in die Tiefe des Aktinomykoms griffen. Der aufgeworfene, unregelmäßige, zackige und zernagte Geschwürsrand wurde von der entzündlich infiltrierten, granulös gewucherten, intensiv geröteten Mucosa des Labmagens lippenförmig umfangen. Im übrigen fanden sich in das Geschwürsgewebe massig sandkornkleine, gelbe, getrübte Aktinomyzesdrusen eingesprengt. Die der Bauchhöhle zugekehrte Oberfläche des Aktinomykoms zeigte umfangreiche fibrös-narbige Wucherungen und Verwachsungen mit der Haube, dem Omentum majus und Mesenterium, von wo aus Durchbrüche nach der Bauchhöhle stattfanden. Die regionären Lymphknoten waren durch markige Schwellung vergrößert, aber ohne Herdeinlagerung.

Das mitten auf dem Bauchhöhlenboden sitzende metastatische Aktinomykom stellte eine mächtige, 5,4 kg schwere, 30 cm lange, 26 cm breite und 12 cm dicke Neubildung vor, deren Oberfläche narbige Verwachsungen mit der Ventralfläche des Pansens aufwies und deren Unterfläche auf einer doppelmannshanddicken, kissenförmigen Lage fibröser Bindegewebswucherung in der Bauchdecke ruhte. In der Peripherie wies das Aktinomykom eine 4 cm dicke, speckig-schwartige Kapsel auf, innerhalb welcher das weiche, fahlgelb bis schieferig verfärbte, aktinomykotische Granulationsgewebe lag, das über die Schnittfläche polsterförmig vorquoll, von einem nur spärlich entwickelten fibrillären Stroma durchzogen wurde, und das neben zahlreichen stecknadelkopfkleinen, gelbgetrübten Aktinomyzeskörnern bohnen- bis kastaniengroße Eiterherde enthielt.

Mitten im rechten Hauptlappen der Lunge lag eine manns-



faustgroße aktinomykotische Kaverne mit buchtigen, unregelmäßigen Höhlenwandungen und gefüllt mit einem apfelgroßen, nekrotischen Sequester, der von graugelbem Eiter umgeben war. Auf der Oberfläche der fibrösen Kavernenwand saßen viele bohnen- bis taubeneigroße, gelbe, weiche, aktinomykotische Knoten mit zahlreichen punktförmigen Aktinomyzesdrusen.

Mikroskopisch wurden in allen Veränderungen Aktinomyzespilze zahlreich, vielfach aber degeneriert, nachgewiesen. — Der aktinomykotische Prozeß nahm seinen Ursprung vom Labmagen aus durch Bildung eines umfangreichen aktinomykotischen Geschwürs und führte infolge Senkung nicht nur zur Entstehung des sekundären, viel umfangreicheren, doppeltmannskopfgroßen Aktinomykoms auf dem Bauchhöhlenboden, sondern es entwickelte sich auch auf metastatischem Wege in der rechten Lunge eine mannsfaustgroße, aktinomykotische Kaverne mit disseminierten, taubeneigroßen Aktinomykomen in der Umgebung. Einwirkungen eines Fremdkörpers fehlten. Trotz der ausgebreiteten aktinomykotischen Zerstörungen beeinträchtigte die Krankheit kaum den Ernährungszustand des Farren; allenthalben wurden die Krankheitsprozesse durch schwartige Abkapselungen eingedämmt und durch narbig-fibröse Umwallungen Heilungsvorgänge eingeleitet, wie denn überhaupt Aktinomykome an sich beim Rinde kaum letalen Ausgang herbeiführen.

4. Kopfgroßes, 2,55 kg schweres Aktinomykom des Samenstrangs bei einem Ochsen, der anderweitige Veränderungen nicht aufwies.

Die kopfgroße Neubildung war 24 cm hoch, hielt 16 cm im Durchmesser, wog 2,55 kg und wurde an der Oberfläche, abgesehen von der Haut, die keine Fisteln aufwies, von einer handdicken Schicht lockeren Zellgewebes überkleidet; im übrigen war die Geschwulstoberfläche stark höckerig und derb, indem apfelgroße Protuberanzen vorsprangen. Auf dem Halbierschnitt wies das Gewächs in der Peripherie eine 4 cm dicke, speckig-fibröse Kapsel auf, während das Geschwulstinnere durch breite, derbe, speckige Bindegewebszüge derart gesondert erschien, daß in den Höhlungen des Stromas vier apfelgroße, fahlgelbe bis schiefergraue, aktinomykotische Erweichungsherde lagen, die mit fettig-breiigen, getrübten Detritusmassen, untermischt mit zahlreichen stecknadelkopfkleinen, gelben, kalkigen Aktinomyzeskörnern, erfüllt waren. Die aktinomykotische Neubildung war nach außen hin vollständig abgekapselt, drang jedoch am unteren Pol schon in die Subkutis vor, während der obere Pol derselben sich in den zweimannsfingerdicken Samenstrang fortsetzte.

Mikroskopisch erwiesen sich die gelben Körner als Strahlenpilze, die



größtenteils stark verkalkt waren, andernteils aber kleine grazile oder stecknadelkopf- bis hanfkorngroße, maulbeerförmig agglomerierte Aktinomyzesdrusen mit deulicher Keulenbildung vorstellten. Der aktinomykotische Prozeß nahm von der Kastrationswunde aus seinen Ursprung.

V. Wichtige Funde tierischer Parasiten wurden nachstehende ermittelt.

1. Generalisierte Fasciolasis bei zwei Kühen.

Die Veränderungen hatten fürs erste einige Ähnlichkeit mit Tuberkulose bzw. mit Pentastomenknötchen, von denen sie sich durch ihre beträchtliche Größe, ihre Beschaffenheit und Sitz unterschieden. Tuberkelbazillen, Eiterbakterien oder anderweitige Parasiten waren in den eigenartigen Knötchen nicht nachweisbar, sondern sie waren alle parasitärer Herkunft und, wie in den gleichgearteten Knötchen der Leber nachgewiesen werden konnte, durch junge Fasziolen verursacht, die infolge massenhafter Invasion vom Darm und von der Leber aus die übrigen Organe und ihre Lymphknoten durchsetzten, nekrotisch-käsige, linsen- bis bohnengroße, gelbgrüne Knötchen und hypertrophische Leberzirrhose verursachten.

Alle Lymphknoten des Omasus und Darmes waren kastanien- bis mannsfingergroß, markig geschwellt, sehr saftreich, weich und enthielten, besonders in der Rindenschicht, zahlreiche linsengroße, unregelmäßige, gelbgrüne, nekrotisch-käsige Knötchen, deren Inhalt leicht ausschälbar war. Die meisten Lymphknoten wiesen zwei bis drei und mehr gelbgrüne, käsige Herdeinlagerungen auf. In der Dünn- und Grimmdarmwand saßen unter der Serosa bis linsengroße, derbe, gelbgrüne, nekrotische Knötchen. — Die mit hypertrophischer Zirrhose behaftete Leber enthielt in den erweiterten Gallenwegen zahlreich Fasciola hepatica und inmitten des Leberparenchyms lagen viele linsen- bis bohnengroße, gelblichgrüne, nekrotisch-käsige Knötchen, in deren Mitte Jugendstadien von Fasciola hepatica, 5 bis 8 mm lang und 2 bis 3 mm breit, nachgewiesen werden konnten. — Die Milz bot unter der Kapsel eine große Anzahl halblinsengroßer, gelbgrüner Distomenknötchen. — Die Nieren wiesen in der Rindenschicht wickenkorn- bis linsengroße, gelbgrüne, im Zentrum erweichte, käsige Herde auf. — In den Lungen fanden sich verstreut über $^1/_2$ Dutzend erbsen- bis haselnußgroße, dunkelbraunrote Entzündungsherde mit gelbgrünem käsigen Zentrum. Die markig geschwellten, mediastinalen Lymphknoten boten in der Rindenschicht zahlreiche gelbgrüne, käsige Herde.

2. Zahlreiche fibrös-käsige, relativ große Finnen bei einem 4 Wochen alten Kalb.

Im Herzen, im Zwerchfell, unter dem Brust- und Bauchfell, in der Skelettmuskulatur, in der Leber, den Nieren und Lungen des Kalbes fanden sich zahlreich tuberkelähnliche, derbe, länglichrunde Knötchen und Knoten von unentwickelten bzw. abgestorbenen Finnen, besonders waren die Halsmuskeln und Oberschenkel von unzähligen Parasitenknoten durchsetzt. Die Finnenknoten waren wickenkorn- bis erbsengroß, rundlich oder oval, derb; im Zentrum sahen dieselben teils solid fibrös, teils gelbgrün käsig aus. Die Knoten erreichten vornehmlich unter dem Brust- und Bauchfell, wo sie sich in großer Anzahl fanden und halbkugelig als weiße derbe Knoten vorsprangen, Erbsen- bis selbst Bohnengröße (bis 1 cm und darüber lang), während die Knötchen im Herzmuskel meist nur wickenkorn- bis halblinsengroß (2 ½ bis 5 mm lang) waren. Bei den abgestorbenen, käsig-kalkigen Finnen ließ sich der bröckelige Inhalt leicht ausschälen. Auf der Schnittfläche war deutlich der durch reaktive Bindegewebsproliferation entstandene, besonders in der Skelettmuskulatur ungewöhnlich große Finnenbalg, darunter die dünnere Parasitenmembran der in Entwicklung begriffenen Jugendstadien des Cysticercus inermis zu erkennen.

Das Kalb, welches lebend gesund erschien, stammte aus einer Ortschaft, bei deren Schlachtrindern schon öfters Finnen nachgewiesen worden waren. In Anbetracht der ungewöhnlich dicken Finnenknoten im Skelettfleisch — übrigens sind nur die Finnenbälge infolge der starken produktiven Entzündung, nicht die Jugendstadien des Cysticercus inermis selbst zuweilen derart groß — wäre man leicht versucht, ein höheres Alter der Finnen als dasjenige des Kalbes, mithin eine plazentare Infektion anzunehmen, welche zweifellos und zwar bei Fasciola hepatica (Zeitschr. f. Tiermed. 1912, Bd. 16, S. 312) absolut sicher nachgewiesen ist; doch erscheint jene Frage noch nicht genügend aufgeklärt.

Die starke Besiedelung des Kalbes mit Cysticercus inermis läßt darauf schließen, daß die Berührung des Maules des Kalbes, der Tränkgeschirre, der Milch usf. durch die mit Taenia-Eiern infizierten Hände der Wärter gegebenenfalls wiederholt Gelegenheit zur Kontaktinvasion bei neugeborenen Kälbern bieten kann.

VI. Intoxikationskrankheiten wurden folgende aufgezeichnet:

1. Zuckermelassekrankheit bei Pferden.

Es erkrankten zahlreiche Pferde eines Artillerieregimentes teils leicht, teils tödlich, nachdem jedem Pferd drei Wochen hindurch jeden Tag 1250 g und mehr Zuckermelasse verfüttert worden war, welche massenhaft aus-



kristallisierten Zucker und nur geringe andere Beimengungen, wie Häcksel-kleie, kurzgeschnittene Strohhalme usw., enthielt. Manche Pferde erhielten vorschriftswidrig noch mehr Zucker, auch in Klumpen und Stücken anstatt pulverisiert und gleichmäßig mit Kurzfutter vermengt Die schweren Pferde ertrugen die Zuckerfütterung besser und in größeren Mengen. Es erkrankten fast ausschließlich Halbblutpferde.

Unter kompletter Paralyse des ganzen Körpers verendeten acht Pferde nach 2- bis 3 tägiger Krankheitsdauer. Fünf Pferde erkrankten leichter und erholten sich nach Abstellung der Zuckerfütterung allmählich. Weitere, nur geringgradig affizierte Pferde ließen bloß Schwäche und Schwanken in der Nachhand, unregelmäßige Stellung der Füße oder Schmerzen in den Hufen (wie bei Rehe) durch Vorsetzen der Vordergliedmaßen erkennen. Alle erkrankten Pferde waren fieberfrei, versagten mehr oder weniger die Futteraufnahme, die Peristaltik war unterdrückt, der Hinterleib gebläht, der Kot übelriechend, mit Schleim überzogen, der Kotabsatz verzögert oder ganz unterdrückt; der Puls war schwach und beschleunigt, der Herzschlag pochend. Auf der Lende und dem Rücken bestanden handdicke Unterhautzellgewebsödeme.

Die Sektion ergab bei den verendeten Pferden einen übereinstimmenden Befund: es bestand katarrhalische Entzündung des Magens und Grimmdarmes; im Mageninhalt fanden sich stellenweise ungelöste Bröckel und Klumpen der Zuckermelasse, woselbst die Schleimhaut durch fleckige Rötung und Schwellung entzündet erschien. Herz, Leber und Nieren waren parenchymatös degeneriert, in der Nierenrinde und Leber fanden sich außerdem zahlreiche stecknadelkopf- bis bohnengroße Blutaustritte. Die Dura mater spinalis erschien fleckig gerötet, die Gefäße des Lendenmarks hyperämisch. Die Unterhaut des Rückens und der Lende zeigte ein 2—3 cm dickes, serös-sulziges, bernsteingelbes Ödem (Unterhautwassersucht). Die Huflederhaut der Zehenwand wies hochgradige dunkelbraunrote Verfärbung, seröse Infiltration und Lockerung ihrer Blättchen wie bei akuter Rehe auf.

Therapeutisch wurde zur Kräftigung der Herztätigkeit subkutan Ol. camph. forte 30—60 ccm, zur Einhüllung der entzündeten Magendarmschleimhäute Leinsamenschleim und zur Anregung der unterdrückten Peristaltik Seifenklistiere angewendet, ferner Einschlagen der Hufe in Lehmbrei. Prophylaktisch wurde bei allen Pferden die Zuckerfütterung sofort eingestellt, da Zuckermelasse nicht als Hauptfutter, sondern nur als angemessenes Beifutter verabreicht werden darf; später wurden kleinere, pulverisierte und gut mit Häcksel bzw. Hafer vermischte Mengen bei gutem Erfolge weiter verfüttert.



2. Fischsterben infolge Vergiftung wurde siebenmal bei 65 Forellen, je zwei Weißfischen und Karpfen festgestellt. Die Ursache der Massenvergiftung von Fischen bestand in zwei Fällen darin, daß mit Abwasser des in der Nähe befindlichen Gaswerks Ammoniak fahrlässig in das Fischwasser eingeleitet wurde, so daß einmal an einem Tag ein halber Zentner tote Forellen im Bach in der Nähe des Gaswerks lagen. In drei anderen Fällen von Massenvergiftungen bei Forellen wurden zu konzentrierte giftige Fabrikabwässer in die Flüsse eingeleitet, so daß auf einmal zu einer bestimmten Stunde hunderte frisch verendete Forellen gefunden wurden. In einem anderen Fischwasser entstand durch Brennereiabfluß ein großes Forellensterben, während bei einem weiteren plötzlichen Forellensterben die zum Spritzen der Reben verwendete Kupferkalkbrühe fahrlässig in das Bachwasser eingeleert wurde, sodaß zahlreiche tote Fische sich gerade auf einer Bachstrecke von etwa 200 m vorfanden.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der 69 sezierten Fische waren bei den verschiedenen Vergiftungen ähnliche und fanden sich hauptsächlich nur im Magendarm, welcher wenig normalen Inhalt, dagegen reichlich graugelben Schleim aufwies. Die Schleimhäute des Magendarmes waren durch intensiv braunrote Verfärbung entzündet, aufgelockert. Leber und Milz erschienen dunkelbraunrot verfärbt, geschwellt und von Blutungspunkten durchsetzt. Die Kiemen waren hyperämisch. Viele Fische dagegen zeichneten sich durch völlig negativen Befund aus. Anderweitige Veränderungen, namentlich solche der Furunkulose sowie tierische Parasiten fehlten. Hiernach und mit Rücksicht darauf, daß Fische jeden Alters, jeder Größe und verschiedene Arten auf einmal verendeten, wurde der Vergiftungsverdacht bestätigt.

Die Abstellung der Ursachen, namentlich das stoßweise Ablassen zu konzentrierter giftiger Fabrikabwässer sowie die Erreichung eines Vergleichs bzw. einer angemessenen Entschädigung wurden empfohlen. Der rechtliche Standpunkt der meist erheblich geschädigten Fischereiberechtigten ist gegenüber solchen Vorkommnissen ein sehr nachteiliger.

VII. Als **Mißbildung** folgt:

Perodaktylie beider Vorderfüße, Peromelie et Contractura pedis vorn rechts bei einem $^{3}/_{4}$ Jahr alten Schlachtschwein.

Linker Vorderfuß: Derselbe ist in toto wesentlich kleiner als normal und enthält zunächst infolge Verwachsungen nur zwei Vorderfußwurzelknochen in der Mittelfußreihe. Die beiden Haupt-



mittelfußknochen (Mc 3 und Mc 4) sind miteinander vollkommen zu einem Knochen verschmolzen, welcher mit einem in der oberen Hälfte ebenfalls fest verwachsenen Fesselbein artikuliert, das nur in der unteren Hälfte gespalten und stark gespreizt ist, somit die Gestalt eines verkehrten lateinischen Ypsilon (⅄) besitzt; jedes Ende desselben artikuliert mit je einem Kronbein und Klauenbein. Beide Hauptklauen sind verkümmert, vornehmlich aber ist der mediale Hauptklauen rudimentär und stark hakenförmig nach innen umgebogen. Auf der medialen Fläche des verschmolzenen Mc 3 und Mc 4 befindet sich ein verkümmerter Nebenmittelfußknochen (Mc 2) mit drei verkümmerten Phalangen. Der laterale Nebenmittelfußknochen ist übergroß und artikuliert mit drei übergroßen Phalangen, deren Länge und Dicke derjenigen der wahren Zehen gleichkommt, so daß das Schwein auf der lateralen Afterzehe ebenfalls mithin auf drei Zehen ging.

Die rechte Schultergliedmaße ist am stärksten mißbildet: schon Radius und Ulna sind zu einem nur 6 cm langen und 2 cm dicken Knochen verschmolzen. Die Vorderfußwurzelknochen sind miteinander verwachsen. Die beiden Hauptmittelfußknochen (Mc 3 und Mc 4) sind in der oberen Hälfte miteinander verschmolzen und nur in der unteren Hälfte getrennt, im ganzen nur 3 ½ cm lang und je ½ cm dick, hakenförmig nach hinten, außen und oben umgebogen und mit den Vorderfußwurzelknochen (ungelenkig) verwachsen. Mit Mc 3 und Mc 4 ist die Phalange 1 je fest verwachsen und nur die rudimentären Kron- und Klauenbeine besitzen Gelenke, die aber infolge Verwachsung der Weichteile unbeweglich sind; die Phalangen, Weichteile nebst Haut sind außerdem bis zu den Hauptmittelfußknochen gespalten und sehen stark rudimentär, fingerartig aus. Das Schwein konnte daher die rechte Schultergliedmaße höchstens zum Stützen auf dem Karpalgelenk benutzen, da die Mittelfußknochen eben nach hinten und oben umgebogen waren. Die Nebenmittelfußknochen und Afterklauen fehlten ganz.

Die beiden Vordergliedmaßen stellten somit stummelförmige, verkürzte Teile dar, an denen die distalen Abschnitte stark verkrüppelt waren und partiell ganz fehlten. Die mangelhafte Entwicklung der Vorderextremitäten kann in äußeren mechanischen Einwirkungen wie in Umschnürung von Fußteilen durch amniotische Fäden beruhen oder auf fötale Knochenerkrankung oder auf mangelhafte Keimanlage oder auf Zurückbleiben der Sprossungsvorgänge an den Extremitätenstummeln zurückzuführen sein. In je früherer Periode des Embryonallebens die Abschnürung erfolgt, um so größer wird der Defekt.



Die Erkennung der bakteriellen Infektionskrankheiten mittels der Präzipitationsmethode.[1])

Von

W. Pfeiler-Bromberg,

Vorsteher des Tierhygienischen Instituts,

stellvertretendem Leiter der Medizinaluntersuchungstelle der Kgl. Regierung.

(Eingegangen am 15. Dezember 1915.)

A. Allgemeiner Teil.

I. Einleitung, Geschichte.

Die **Agglutinationsmethode** dient in der klinischen und bakteriologischen Medizin zweierlei Zwecken: Sie wird einmal, vornehmlich vom Kliniker bzw. im klinischen Interesse, angewandt, um unter Benutzung unzweifelhafter Reinkulturen bestimmter Erreger (z. B. des Typhus) festzustellen, ob das Serum eines Patienten agglutinierende Eigenschaften besitzt. Es werden mithin im Serum die agglutinierenden Antikörper für die vermutete Krankheit vorausgesetzt und diese, wenn sie gefunden werden, ihrer Menge entsprechend diagnostisch bewertet. Diese Bewertung, so einfach sie im allgemeinen und in der Mehrzahl der Fälle ist, bereitet gelegentlich Schwierigkeiten. Die schwankenden biologischen Verhältnisse im Körper des infizierten Individuums machen uns diese verständlich. Wir können im frisch ebenso wie in dem vor langer Zeit infizierten Körper nicht die gleichen Mengen von Agglutininen voraussetzen wie in dem auf der Höhe der Erkrankung stehenden. In diesen praktisch so unbequemen Fällen bedingt es die Inkonstanz des einen für die Reaktion zu verwendenden Körpers, des Agglutinins, daß eine diagnostische Sicherheit, namentlich durch eine einmalige Unter-

[1]) Die Arbeit ist bereits Dezember 1913 abgeschlossen worden. Aus äußeren Gründen, mitbedingt durch den Krieg, ist ihre Veröffentlichung unterblieben.



suchung des Blutserums auf agglutinierende Antikörper allein, nicht immer gewährleistet werden kann.

Diese Schwierigkeit fällt fort, wenn der Kliniker oder der Bakteriologe die Agglutinationsmethode zu dem entgegengesetzten Zwecke, nämlich zur Identifizierung von bei Krankheitsprozessen gefundenen verdächtigen Kolonien und aus diesen gezüchteten Kulturen (Cholera, Typhus, Paratyphus, Rotz usw.) benutzen. Denn hierzu werden hoch agglutinierende und in der Regel künstlich hergestellte Sera gebraucht. Diese sind genau eingestellt und das Serum muß, abgesehen von dem seltenen Fall, daß ein Bakterienstamm sich anfänglich inagglutinabel erweist, die charakteristische Reaktion mit den entsprechenden Bakterien ergeben.

Ganz gleich liegen mutatis mutandis die Verhältnisse für die **Bakterien-Präzipitation,** deren Entdeckung auf Rudolf Kraus-Buenos-Aires, früher in Wien, zurückzuführen ist. Im Jahre 1897 machte er in Verfolg von Feststellungen Widals[272], daß die Agglutination auch mit abgetöteten Bakterien vor sich geht, und angeregt durch die Untersuchungen Buchners[44] über Gärung mit Zymase die Beobachtung, daß Immunsera (Cholera, Pest, Typhus) in keimfreien Kulturfiltraten der entsprechenden Bakterienarten Niederschläge hervorrufen.[127] Bereits ein Jahr später erfolgte die erste prinzipielle Bestätigung der Krausschen Befunde durch eine umfangreiche Arbeit von Nicolle[170], die, wie wir sehen werden, mit Rücksicht auf die praktische Verwertbarkeit der Reaktion in späterer Zeit sehr wichtig gewordene Feststellungen enthält. Im Jahre 1899 und 1900 erschienen dann die Arbeiten Dedjulins[63, 64], in denen dieser ebenso wie Wladimiroff[278] die Diagnose der Rotzkrankheit am lebenden Pferde durch die Präzipitationsmethode zu stellen suchte.

Damit war auf Grund der von Kraus in seiner ersten Arbeit bereits erkannten Spezifität der Reaktion der erste Schritt zur **praktischen Diagnose der bakteriellen Infektionskrankheiten** mittels der neuen Methode getan. Kraus ließ sich unterdes ebenso wie später seine Mitarbeiter (Joachim, v. Pirquet u. a.) die Bearbeitung der wissenschaftlichen Seite der Frage unter verschiedenen Gesichtspunkten angelegen sein. Auf Grund seiner neuen Untersuchungen konnte er im Jahre 1901 mitteilen, daß in keimfreien Filtraten von Diphteriekulturen



keine spezifischen Niederschläge bei Zusatz von homologem Serum entstehen[128]. Kraus vertrat ebenso wie in seiner ersten Veröffentlichung die prinzipiell wichtige, übrigens von anderer Seite später widerlegte Meinung, daß Toxine bei Zusatz von Antitoxin nicht spezifisch ausgefällt werden und daß die Eigenschaft, spezifische Niederschläge zu erzeugen, nur den „Agglutininen und Bakteriengiften, die in den Bakterienleibern selbst enthalten sind, zukomme. Wo spezifische Agglutination, dort spezifische Niederschläge! Es sind in Filtraten von Kulturen nur dann spezifische Niederschläge mit homologem Serum zu erwarten, wenn die zugehörigen Bakterien selbst durch homologes Serum spezifisch agglutiniert werden.“ Die Arbeit gipfelte in dem Schlußsatze, daß die spezifischen Niederschläge nach alldem eine ebensolche diagnostische Bedeutung wie die Agglutinine selbst besitzen.

Eine weitere Anwendung hat die Reaktion in der diagnostischen Medizin vorerst jedoch nicht erfahren. Zwar fehlte es an Ansätzen hierzu nicht. Es sei an die Arbeiten erinnert (s. spez. Teil), auf die Bonome[35, 36, 37] die Diagnose der Rotzkrankheit und der Tuberkulose gründen zu können glaubte. Ferner seien die Untersuchungen von Fornet[91, 92, 93] und Gaethgens[99, 100] zur Frühdiagnose des Typhus und anderer Infektionskrankheiten erwähnt, in denen der Versuch unternommen wurde, die Antigene, das heißt die Präzipitinogene, die nach Ansicht der Versuchsansteller im infizierten Organismus früher als die entsprechenden Antikörper bzw. die Agglutinine, komplementablenkenden u. a. Substanzen aufzufinden sein mußten, nachzuweisen.

Die Arbeiten zur Feststellung der Tuberkulose namentlich und der Rotzkrankheit sind ebenso wie andere immer und immer wieder aufgenommen worden, eine endgültige Lösung im Sinne einer sicheren diagnostischen Verwertbarkeit der Präzipitinreaktion haben sie jedoch bislang nicht erfahren, zum Teil allerdings deswegen, weil andere und diagnostisch einwandfreiere Methoden zur Verfügung standen. Auch hat den meisten Forschern bei ihren Arbeiten wohl der Gesichtspunkt vorgeschwebt, die so einfach zu handhabende Präzipitationsmethode nicht zu komplizieren, vom praktischen Standpunkte eine Idealmethode zu schaffen, bei der gewissermaßen durch einen Pipettenschlag die Diagnose zu erzielen wäre. Dieses Streben



mag an manchen Stellen vom Endziel abgeführt haben, und es ist nicht ausgeschlossen, daß wenn auch hier wie bei manchen anderen Verfahren die quantitative Untersuchung einsetzt, andere Ergebnisse zu erzielen sein werden. Davon soll weiter unten die Rede sein.

Im letzten Grunde aber mag die faktisch nicht zu leugnende Schwierigkeit der Beurteilung des Ausfalles einer Präzipitinreaktion in gegebenen Fällen sowie das häufige Vorkommen von bei der Reaktion in die Erscheinung tretenden Normalpräzipitinen im Serum gesunder Individuen die Veranlassung dazu gegeben haben, daß die Methode bis heute, soweit es sich um die Untersuchung des Serums erkrankter Individuen handelt, eine praktische Bedeutung noch nicht erlangt hat. Alle Bemühungen, diesem letzten und unangenehmsten Mangel abzuhelfen, sind bislang ohne Erfolg geblieben. So kommt es, daß diese bei der einfachen Ausführbarkeit der Reaktion doppelt wichtige Frage heute noch im Fluß ist[184].

Im Gegensatz hierzu ist die Differenzierung der aus den Bakterien darzustellenden Substanzen von **präzipitinogenem Charakter,** soweit sie wie bei septikämischen Erkrankungen bzw. bei Lokalaffektionen in größerer Menge vorhanden sind, durch die Untersuchungen der jüngsten Zeit auch im Sinne der praktischen Verwertbarkeit und absoluten Zuverlässigkeit der Reaktion gelöst bezw. für eine Anzahl von Erregern in Angriff genommen und in Aussicht gestellt worden. Versuche, diese Art der Differenzierung nach Analogie der Vorgänge bei der Agglutination und der Unterscheidung der Eiweißarten mittels hochwertiger Sera durchzuführen, sind schon bei der Entdeckung der spezifischen Beziehungen zwischen Bakterien - Präzipitinogen und Präzipitin gemacht und dauernd fortgesetzt worden. Zur diagnostischen Tat wurde dieser Gedanke aber erst, als Vincent und Bellot[262, 263] im Jahre 1909 die Serumdiagnose der Cerebrospinalmeningitis mit Hilfe präzipitierender Immun - Sera vornahmen und Ascoli und Valenti[20, 21, 22] ein Jahr später mitteilten, daß man mittels hochwertiger präzipitierender Sera den Nachweis des Milzbrandes führen könne.

Wir sehen hier dasselbe Prinzip obwalten wie bei der Agglutination: Das hochwertige präzipitinhaltige Antiserum zeigt die Gegenwart homologer, spezifischer Bakteriensubstanzen



an. Es liegt im Wesen der Reaktion, daß sie, einwandfrei und mit richtig bereiteten Reagentien angestellt, einwandfreie Ergebnisse zeitigen muß. Denn wir bereiten uns mit Reinkulturen des Erregers, genau wie bei der Agglutination, präzipitierende Sera[1]). Diesen Seren, zu deren Herstellung sich nur bestimmte, vor Beginn der Immunisierung genau auf das Verhalten ihres Blutserums geprüfte Tiere eignen, sind wir in der Lage, eine ganz bestimmte Wertigkeit zu verleihen. Die Sera müssen daher, mit einem Extrakt aus den Reinkulturen des Erregers bzw. dem infekten Organ oder antigenhaltiger Körperflüssigkeit zusammengebracht, die spezifischen Beziehungen mit unwandelbarer Sicherheit erkennen lassen. Die Agglutination zeigt uns den gegebenen Analogievorgang!

Nun könnte man einwenden. daß bei der Agglutination doch einfachere Verhältnisse vorlägen: Hier würde mit den Gliedern einer oder mehrerer Kolonien oder aus diesen bereiteter Reinkulturen gearbeitet; bei der Präzipitation aber mit oft bereits faulem Organ- (Milzbrand) oder Faecesmaterial (Pest) gingen nicht nur die antigenen Substanzen der vermuteten Bazillen, sondern auch die aller anderen, beispielsweite in dem zersetzen Organ oder dem Kote vorhandenen fremden Keime in Lösung über. Dies ist richtig. Doch darf nicht vergessen werden, daß die Agglutination auch dann noch ausführbar sein und zweifelfreie Ergebnisse liefern würde, wenn sich fremde Keime unter den verdächtigen und in spezifischen Beziehungen zum Immunserum stehenden versteckten. Notwendig ist nur, daß die durch die Agglutinine beeinflußbaren, abgeschwemmten Keime in überwiegender Menge vorhanden sind und daß nicht nahe Verwandte dieser sich außer ihnen in der Kultur befinden. Nur dieses Verhältnis könnte zu diagnostischen Irrtümern Veranlassung geben. Für die Agglutinationsmethode aber hat der letztere Umstand nur ausnahmsweise Bedeutung. Die Möglichkeit der Isolation der Keime durch geeignete Verfahren enthebt uns im übrigen dieser Schwierigkeit.

Für die Präzipitation dürfte der gleiche Umstand kaum praktisch von Belang sein. Zwar können auch hier, wie Ascoli[11] für das Milzbrandserum in einem Falle festgestellt hat, „Nebenreaktionen" auftreten, Schütz und Pfeiler[219] aber sowohl wie Gasperi[101] haben auf Grund experimenteller Prüfung dieser Frage dargetan, daß ihr eine Bedeutung nicht zukommt, auch ist aus der umfangreichen Praxis der Anwendung der Präzipitationsmethode gerade beim Milzbrand noch kein dem Ascolischen gleichliegender Fall bekannt geworden.

---

1) Siehe Nomenklatur. „Präzipitierend" soll lediglich den Gegensatz zu „agglutinierend" bezeichnen.



Es kann somit keinem Zweifel unterliegen, daß die Präzipitation bei Verwendung geeigneten Serums in der Hand des Geübten und mit der Methodik wohl Vertrauten die wertvollsten Dienste für die Erkennung der bakteriellen oder, besser gesagt, antigenen Infektionen zu leisten imstande ist. In den Fällen, wo, wie bei vorgeschrittener Fäulnis, die Infektionserreger bereits zugrunde gegangen sind oder aus anderen Gründen eine Isolierung der pathogenen Mikroben zum Zwecke der kulturellen oder serologischen Differenzierung nicht mehr möglich ist, sind wir — darin zeigt sie ihre Überlegenheit gegenüber der Agglutination — trotzdem in der Lage, die Diagnose zu stellen. Denn die Präzipitationsmethode zeigt noch die **Gegenwart der in Lösung übergegangenen Bakterienbestandteile** an! Dadurch sind der medizinischen Diagnostik neue und weite Aussichten eröffnet worden. In der Veterinärmedizin hat die Reaktion sich bereits für den Milzbrand Daseinsberechtigung erworben, die Feuerprobe in der Praxis glänzend bestanden! Im speziellen Teil wird dargetan werden, für welche bakteriellen Krankheiten weiter die Präzipitationsmethode diagnostische Verwertung gefunden hat.

Soweit wir das Gebiet heute zu übersehen vermögen, kann eines schon als festgestellt gelten, daß die **allgemeinen Gesetze und Grundregeln,** die auf Grund intensiver wissenschaftlicher und praktischer Arbeit für die Präzipitinogene und Präzipitine tierischen Ursprungs als maßgebend erkannt worden sind, auch für die analogen Stoffe bakterieller Herkunft Geltung haben. Es versteht sich, daß dies nicht für alle Fragen zutreffen kann. Vielleicht werden sich auch zwischen den Präzipitinen, deren Entstehung auf pflanzliche Antigene zurückzuführen ist, und den „bakteriellen" Präzipitinen größere Analogien zeigen, als sie für die letztgenannten und die tierischen bestehen. Diese Verhältnisse werden noch einer eingehenden Bearbeitung zu unterziehen sein.

Aus diesem Grunde ist ein volles Verständnis aller Fragen heute noch nicht möglich, und eine Schilderung wie die vorliegende müßte in vielen Punkten auf die analogen Verhältnisse bei den besser studierten Präzipitinogenen tierischen Ursprungs zurückgreifen, zumal die Geschichte der biologischen Eiweißdifferenzierung mit der Entwicklung der Lehre von den spezifischen Präzipitinen auf das engste verknüpft ist. Solche



Schilderungen existieren jedoch schon in den einschlägigen großen Handbüchern (Kolle-Wassermann, Kraus-Levaditi), auf die hiermit verwiesen sei. Eine Berücksichtigung sollen die einschlägigen Verhältnisse daher nur insofern erfahren, als sie für die Frage der Bakterienpräzipitation von besonderer Bedeutung sind oder hier besondere Gesichtspunkte geltend gemacht werden müssen. Aus diesem Grunde werden einzelne Kapitel wie das über die Normalpräzipitine, das Verhältnis der Agglutinine zu den Präzipitinen, die Spezifität der Reaktion u. a. besonders abgehandelt werden. Dies soll jedoch auch nur insoweit erfolgen, als die praktische Bedeutung der Frage es verlangt. Alles Theoretische, das sich aus der Präzipitinfrage im allgemeinen heraus beantworten läßt, soll dabei unerörtert bleiben. Es versteht sich, daß die Abschnitte über die Gewinnung der Präzipitinogene und der Präzipitine, soweit sie sich auf bakterielle Stoffe beziehen, in der Darstellung einen breiteren Raum einnehmen müssen.

II. Nomenklatur.

Der Streit der Meinungen über die Benennung, die wir den beiden bei der Reaktion beteiligten Substanzen eigentlich geben müßten, soll hier nicht eingehender berührt werden. Es sei angeführt, daß die „substance aglutinée“ ursprünglich durch Nicolle[170] als passiv, die im Serum enthaltene „substance agglutinante“ als aktiv an dem Vorgang beteiligt angesehen wurde. Pick[192] nahm, weil das Bakterienpräzipitat bei Verwendung fast eiweißfreier Filtrate zum größten Teil aus Eiweiß besteht, im Gegensatz hierzu an, daß letzteres hauptsächlich dem Serum entstamme und dieses von der aktiven Substanz der Filtrate gefällt werde. Die Untersuchungen von Linossier und Lemoine, Camus, Leblanc, Moll, v. Dungern und Cohnheim, P. Th. Müller, Fleischmann und Michaelis, Adam und Arrhenius, sowie Welsh und Chapman haben weitere Klärung in die Frage gebracht. Einzelne dieser Autoren halten dafür, daß beide Körper gleichmäßig an der Reaktion beteiligt sind; die Frage wird aber von der Mehrzahl der Forscher auf Grund der Versuche von Pick[192], Moll, Welsh und Chapman[270, 271] als in dem Sinne entschieden angesehen, daß die aktive Substanz nicht im Serum enthalten ist.



Kraus[135] hebt angesichts dieser Verhältnisse hervor, daß es zur Verwirrung der Begriffe führen würde, wolle man die jetzt eingebürgerte Nomenklatur ändern. Er wie v. Eisler[73] schlagen vor, die von Kraus gewählten Bezeichnungen „Präzipitinogen" für den antigenen Körper und „Präzipitin" für den Antikörper schon aus dem von ersterem angegebenen Grunde beizubehalten, daß dadurch nichts über die Rolle der beiden Körper bei der Reaktion präjudiziert wird. Man wird einer solchen Bezeichnung mit Rücksicht auf die praktischen Verhältnisse und die sonst in der Serologie übliche Nomenklatur umso eher beitreten können, als sprachliche Gründe nahelegen, diese Namen zu gebrauchen. Denn das Präzipitinogen ist nach sprachlichen Begriffen der Körper, der die Genese des Präzipitins im Tierkörper veranlaßt, sein Erzeuger.

Mit Kraus[135] würden wir den Begriff des „Präzipitinogens" bezw. der „präzipitinogenen Substanz", die in den folgenden Zeilen nur gebraucht werden sollen, so zu formulieren haben, daß darunter „Antigene bakteriellen, tierischen und pflanzlichen Ursprungs zu verstehen sind, die im tierischen Organismus die Produktion von spezifischen Antikörpern (Präzipitinen) auslösen und mit denen das Präzipitinogen spezifische Präzipitate zu bilden vermag". Diese Definition umschließt gleichzeitig die Begriffsbestimmung des Wortes „Präzipitin".

Präzipitine, die durch Vorbehandlung mit bakteriellen Präzipitinogenen gewonnen werden oder, was dasselbe bedeutet, infolge von Infektionen entstehen, nennen wir Bakterienpräzipitine im Gegensatz zu den durch Vorbehandlung mit tierischem bzw. pflanzlichem Antigen erzeugten Zoo- bzw. Phytopräzipitinen. Sera, die Präzipitine enthalten, werden präzipitierende genannt. Damit soll in Konsequenz der oben gemachten Ausführungen jedoch nur der Gegensatz der präzipitierenden Sera zu den agglutinierenden gekennzeichnet werden.

Mehr oder weniger große Mengen von Präzipitin, „Normalpräzipitine", finden sich oft auch im Serum von nicht vorbehandelten Tieren bzw. normalen, d. h. gesunden Menschen und Tieren. Dies und der Umstand, daß die Reaktion, die wir Präzipitation nennen, gesetzmäßig und in prägnanter Form nur dann eintritt, wenn die präzipitinogene Substanz mit den im Immun- bezw. Patientenserum vorhandenen, zugehörigen (homologen)



Präzipitinen zusammentrifft, hat die Veranlassung gegeben, daß letztere im Gegensatz zu den Normalpräzipitinen als „spezifische“ bezeichnet werden. Die Reaktion wird deshalb auch spezifische Präzipitation und die Niederschläge selbst werden spezifische Präzipitate[183] genannt. Nach anderer, historisch begründeter Auffassung soll dieser Name den Unterschied gegen die bei chemischen Reaktionen auftretenden Niederschläge kennzeichnen[185].

III. Das Präzipitinogen.

Das Präzipitinogen interessiert praktisch unter zwei Hauptgesichtspunkten: Einmal als die Substanz, die für die Entstehung, bzw. bei künstlicher Gewinnung für die Produktion des Präzipitins im Organismus notwendig ist, das Präzipitinogen als Erzeuger des Präzipitins (Präzipitinogen im eigentlichen Sinne). Und dann als die Substanz, die wir als notwendigen zweiten Faktor (Präzipitinogen im weiteren Sinne) bei der Ausführung der Reaktion brauchen, wenn wir also bereits im Besitze eines präzipitierenden „Antiserums“ sind.

Das Wort Präzipitinogen ist für diesen zweiten Fall fast ausnahmslos gleichbedeutend mit „gelöster Substanz“, die aus dem Bakterienleibe stammt. Es handelt sich dabei also um die Bezeichnung für Stoffe, die in einer Flüssigkeit enthalten sind und die wir in der Regel auf dem Wege der Extraktion bzw. Digestion gewinnen. In dieser Auffassung ist es berechtigt, die meisten präzipitinogenhaltigen Flüssigkeiten schlechtweg als Extrakte zu bezeichnen. Wesen und Eigenschaften, die das Präzipitinogen im eigentlichen Sinne für die Herstellung präzipitierender Antisera haben muß, werden zweckmäßig im Kapitel über das Präzipitin abgehandelt.

In diesem Abschnitt soll nur die Seite der Frage zur Darstellung kommen, die sich auf die Gewinnung, die Eigenschaften usw. des **Präzipitinogens im weiteren Sinne** bezieht. Dabei sei vorweggemerkt, daß die „präzipitinogenen Substanzen“ in dieser Auffassung des Wortes sich für die Herstellung der entsprechenden „Präzipitine“ eignen können. Man kann also die Methoden, die jetzt besprochen werden sollen, auch benutzen, um sich präzipitinogene Substanzen für die Immunisierung von Serumtieren zu



verschaffen. In der Regel führt aber die Vorbehandlung mit so gewonnener präzipitinogener Substanz (Extrakten) nicht so rasch und sicher zu dem gewünschten Ziele, als es auf anderem Wege möglich ist.

1. Gewinnung und Eigenschaften des Präzipitinogens im weiteren Sinne.

a) Das Rohpräzipitinogen aus Kulturen.

Präzipitinogenhaltige Stoffe aus Reinkulturen werden:

1. Für diagnostische Zwecke bei der Untersuchung des Serums natürlich oder künstlich infizierter Individuen auf Präzipitine,
2. für die Zwecke der Serumprüfung (Titerbestimmung) gebraucht.

Die ersten Angaben über die Gewinnung von bakteriellen Präzipitinogenen verdanken wir Kraus[127]. Er schickte verschiedenaltrige Bouillonkulturen von Cholera-, Typhus- und Pestbakterien durch Pukallfilter und prüfte die **Filtrate** durch Bebrütung auf Sterilität. Diese enthielten, wie sich bei Zusatz von homologem Ziegenimmunserum zeigte, das Präzipitinogen. Die Substanzen in den Filtraten sind nach Kraus' Auffassung Zerfallsprodukte der Bakterienleiber. Denn Choleravibrionen, die teils aus Agarkulturen, teils durch Abfiltration der Bouillon gewonnen worden waren, gaben die gleichen Substanzen ab, wenn ihre Leiber mit Glasstaub vermengt und dem Druck von 300 Atmosphären ausgesetzt wurden (Plasmin). Die gepreßte Masse wurde mit alkalischer Bouillon verdünnt und durch Bakterienfilter geschickt.

Ähnliche Wirkung entfalteten aus Agarkulturen hergestellte Filtrate, die von Platten abgeschabt, bei 37° getrocknet und in schwach alkalischer Bouillon, die als Filtrationsflüssigkeit diente, gelöst worden waren.

Im übrigen machte Kraus schon in dieser ersten Veröffentlichung auf gewisse Umstände aufmerksam, die für die Herstellung der Präzipitinogene von Bedeutung sind und deren Beherrschung, so wichtig, ja vielleicht ausschlaggebend sie für die Art der Gewinnung des Bakterienpräzipitinogens ist, wir auch heute noch nicht völlig in der Hand haben. Kraus fiel nämlich



auf, daß die Menge der Zerfallsprodukte der Bakterienleiber in den Filtraten sehr ungleich war. Er nahm an, daß dies sich erklären lasse aus der Virulenz, der Giftigkeit und dem Alter der für die Präzipitinogengewinnung benutzten Kultur sowie dem Alkaleszenzgrad der Bouillon.

Im wesentlichen nach den Prinzipien von Kraus hat Nicolle[170] seine Präzipitinogene aus Typhus- und Colikulturen gewonnen, indem er Chamberlandfiltrate aus 1% Glyzerinbouillonkulturen bereitete, die einen Monat im Brutschrank, an sechs Tagen während einer Stunde im abgeschmolzenen Zustande bei 60° und schließlich noch zwei Monate bei Laboratoriumstemperatur gehalten worden waren. Auch er stellte fest, daß trotz gleichmäßiger Bereitung der präzipitinogenen Substanzen die Produkte nicht immer die gleiche Beschaffenheit haben und machte dafür differente Verhältnisse in der Toxizität und Virulenz der Bakterien bzw. das mehr oder weniger hohe Alter der Kulturen verantwortlich. Junge Kulturen geben weniger präzipitinogenhaltige Flüssigkeiten. Je älter die Kulturen, um so rascher und deutlicher tritt die Reaktion ein.

Nach Nicolle sind alkalische Bouillonsorten für die Präzipitinogengewinnung ebenso geeignet wie saure. Er schätzt den Einfluß des Nährbodens überhaupt gering ein und dürfte damit nicht Unrecht gehabt haben. Ihm erwiesen sich Syntoninlösung, Milieu B. de Péré, Proskauer-Capaldische Flüssigkeit u. a. gleich günstig.

Das Präzipitinogen geht auch in Lösung, wenn die Bazillen in destilliertem Wasser **mazerieren.** Es ist nach Nicolle in Alkohol und Äther löslich, eine Feststellung, der später Winterberg[274] mit Recht entgegengetreten ist.

Wichtig an den schon 1898 erfolgten Feststellungen Nicolles ist ferner der Nachweis der relativen **Hitzebeständigkeit** des Präzipitinogens, die von den neueren Autoren (A. Ascoli, Schütz und Pfeiler) bei der Herstellung der sogenannten Kochextrakte aus Reinkulturen bzw. infizierten Organen praktisch verwertet wird. Nach Nicolle verhält sich die präzipitinogene Substanz der Wärme gegenüber folgendermaßen:

Bei Benutzung von auf 60—80° erhitztem Präzipitinogen tritt momentane Präzipitation,

bei Benutzung von auf 90—100° erhitztem Präzipitinogen tritt sehr rasche Präzipitation,

bei Benutzung von auf 115—130° erhitztem Präzipitinogen tritt Präzipitation nach einigen Minuten,

bei Benutzung von auf 140° erhitztem Präzipitinogen tritt Präzipitation nach einer Viertelstunde ein.

Dagegen übt eine während fünf Stunden einwirkende Temperatur von —5° keinen wesentlichen Einfluß auf das Reagiervermögen des Präzipitinogens aus.

Durch die von Kraus und Nicolle angegebenen Verfahren sind im Prinzip diejenigen Methoden gekennzeichnet, die auch heute noch für die Präzipitinogen- bzw. die Antigenbereitung überhaupt dienen. Das bereits in Lösung befindliche Präzipitinogen wird entweder aus möglichst alten, flüssigen Kulturen durch chemische oder physikalische Prozeduren gewonnen oder, bei der Verwendung fester Nährböden zur Bakterienzüchtung, nachträglich in Lösung übergeführt. Die dabei im einzelnen eingeschlagenen Methoden sind, wenn sie nicht den besonderen Zweck der Darstellung der präzipitinogenen Substanz in möglichst reiner Form verfolgen, meist nichts anderes als Komplikationen. Die einfacheren Verfahren leisten im Prinzip und für praktische Zwecke dasselbe. Die komplizierteren Methoden sind nur dann anzuwenden, wenn die präzipitinogene Substanz auf einfachere Weise nicht in Lösung überzuführen ist.

Auf einen Umstand aber muß bei der Präzipitinogengewinnung außerordentliches Gewicht gelegt werden, nämlich auf die **Auswahl geeigneter Stämme.** Es ist bekannt, daß sich nicht sämtliche Stämme sonst gut agglutinabler Bakterienarten für die Agglutination eignen. Das gleiche gilt auch für die Präzipitation, wie die Untersuchungen von Pfeiler und Schauder[n] für die Rotzbazillen gezeigt haben (siehe Tabelle S. 93).

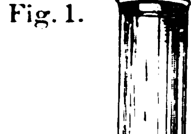
Danach ergaben Extrakte aus 5 verschiedenen, in genau der gleichen Weise behandelten Rotzstämmen, über ein und dasselbe Rotz- bzw. Normalserum geschichtet, durchaus ungleichmäßige Reaktionen. Die Extrakte aus Stamm 1 und 2 zeigten ein viel lebhafteres und kräftigeres Verhalten bei der Präzipitation als die aus den Stämmen 3—5. Diese wiederum reagierten gegenüber dem

Tabelle 1.

Rotz-Extrakt		konz.	1:2	1:4	1:6	1:10	1:20
Stamm 1	Rotz-Serum	+++	+++	+++	++	++	+
	Normal-Serum	—	+	+	+	+	+
„ 2	Rotz-Serum	+++	+++	+	+	±	±
	Normal-Serum	+	+	+	+	+	+
„ 3	Rotz-Serum	+	+	±	±	±	—
	Normal-Serum	—	—	—	—	—	—
„ 4	Rotz-Serum	+	±	±	—	—	—
	Normal-Serum	—	—	—	—	—	—
„ 5	Rotz-Serum	+	±	±	±	—	—
	Normal-Serum	—	—	—	—	—	—

Zeichenerklärung: +++ scharfer Ring nach 5—10 Minuten,
++ nach 15 Minuten,
\+ zarter Ring nach 20—30 Minuten,
± sehr schwacher Ring nach 40—60 Minuten,
— Ausbleiben der Präzipitation.

Fig. 1.



benutzten Normalserum gar nicht, während die Extrakte 1 und 2 Ringbildung ergaben. Finzi[81, 82] hat das Gleiche für Tuberkelbazillen sogar an ein und demselben Stamm gezeigt, Viganò[257, 258] dasselbe für Melitensiskokken festgestellt.

Es ist bereits gesagt worden, daß für die **Reinigung und Klärung** von Bakterienbestandteilen die Filtration verwandt wird. Mit welchen Arten von Filtern dies geschieht, ist an sich gleichgültig (Pukall, Reichel, Heim[1]) u. a.). Wert ist nur darauf zu legen, daß nicht mehrfach ausgeglühte Filterkerzen verwandt werden. Am besten werden neue Kerzen gebraucht, da man bei Benutzung alter Kerzen eventuell ganz unwirksame Filtrate erhält[127, 78, 179]. Daß die Kerzen keimdicht sind, ist, wenn die Bakterien vor der Filtration abgetötet worden sind, nicht Erfordernis. Das Haupt-

[1]) Wird durch Asbest filtriert, so muß dieser vorher sorgfältig in destilliertem Wasser gewaschen und dann getrocknet werden, um ihn wieder geschmeidig zu machen. Unreiner Asbest läßt Substanzen übertreten, die bei

gewicht ist vielmehr darauf zu legen, daß die das Präzipitinogen in Lösung enthaltenden Flüssigkeiten **absolut klar** werden. Schon geringe Grade der Opaleszenz, wenn sie durch Suspension feinster ungelöster Partikelchen bedingt sind, sind imstande, besonders bei Anwendung der Ring- oder Schichtprobe, sogenannte unspezifische Reaktionen hervorzurufen.

Die erwähnte Opaleszenz ist oft nicht ganz zu beseitigen, namentlich dann nicht, wenn für die Präzipitinogenbereitung das Verfahren nach E. Pick[192] angewandt wird. Dieses bezweckt, durch längere Extraktion (zwei bis vier Tage) unter fortwährendem **Schütteln** möglichst große Mengen wirksamer Substanzen in Lösung überzuführen. Zu diesem Zwecke werden frische (1 bis 3 Tage alte) Agarmassenkulturen (Kolleschalen, Rouxsche Flaschen) mittels physiologischer Kochsalzlösung, Ringerscher Flüssigkeit, destilliertem Wasser, $^1/_4$ Normal-Salzsäure- oder $^1/_4$ Normal-Sodalösung abgeschwemmt und in gut verschlossenen Flaschen, deren Boden auch mit Glasperlen beschickt sein kann, im Schüttelapparat zwei bis vier Tage geschüttelt. Zur Klärung kann wiederum durch Tonkerzen, Asbestfilter, Tierkohle usw. filtriert werden. Tierkohle bewirkt einen geringen Verlust an antigener

---

der Schichtung über Serum „Pseudoreaktionen" ergeben können[258]. Zur Klärung und Filtration sehr geeignet sind Asbestfilter, wie sie A. Ascoli mittelst des Gebläses aus einer gewöhnlichen Eprouvette herstellt (vergl. Fig. 1). Das Filtrat wird mittels (Kapillar-) Pipette von der Öffnung *a* her entnommen. Das Ziehen bzw. Blasen derartiger Filterapparate gelingt aber nur Geübteren. Einfacher ist es, aus einem gewöhnlichen Reagierglase durch Ausziehen des glühend gemachten Glases zu einer nicht zu feinen Kapillare (Fig. 1, etwa bei *b*) sich ein Röhrchen zu schaffen, das gleichzeitig als Filter und Pipette dient. Man stellt das Röhrchen für die Filtration des Inhaltes an der Stelle, wo der Boden kalottenförmig in die Kapillare übergeht, auf ein zweites, gleich großes Reagierrohr im Gestell auf und wartet, bis die nötige Menge Filtrat erhalten ist. Werden für die Ausführung der Präzipitation die kleinen Präzipitationsröhrchen nach Pfeiler[191a] gebraucht, so kann, bei Ausführung der Schichtprobe, die Überschichtung des präzipitierenden Serums mit dem aus der Kapillare austretenden klaren Extrakt direkt erfolgen. Denn diese Röhrchen sind so klein, daß 2 Tropfen genügen, um das Serum in genügend hoher Schicht zu bedecken. Durch Blutfarbstoff gefärbte Organextrakte werden im übrigen vorher durch Schütteln mit Chloroform aufgehellt bzw. der Asbest mit Chloroform getränkt. Es ist in diesem Falle notwendig, das schwerere Chloroform zunächst ablaufen zu lassen und dann erst den Extrakt aufzufangen. (Pfeiler.)



Substanz (Pfeiler und Rehse). Mit Vorteil sind die Schüttelextrakte auch durch Zentrifugieren zu klären, da antigene Substanzen in größerer Menge hierbei nicht verloren gehen.

Noch störender macht sich die Opaleszenz bemerkbar, wenn für die Schüttel-Extraktion keine der genannten Flüssigkeiten, sondern Serum (40—50 ccm auf eine Kolleschale, s. unter Normalpräzipitine) verwandt wird[179].

Im übrigen ist es die Frage, ob es des Schüttelns überhaupt bedarf, um präzipitinogenhaltige Bakterienextrakte herzustellen. v. Eisler[73] hebt hervor, daß das Picksche Vorgehen überall da angezeigt erscheint, wo ältere Bouillonkulturen nicht zur Verfügung stehen und die rasche Darstellung des Präzipitinogens von Wichtigkeit ist. Nach durch Pfeiler und Weber[190] angestellten Untersuchungen geht die antigene Substanz der Bakterien auch bei bloßer, nur **kurz andauernder Überschichtung** des Agars mit Flüssigkeit in Lösung über. Werden die Bakterien mit Karbolkochsalzlösung abgeschwemmt, so hat man unter Umständen schon innerhalb weniger Stunden, d. h. der Zeit, die für das Klären und Zentrifugieren notwendig ist, gebrauchsfertige präzipitinogenhaltige Flüssigkeiten zur Verfügung, die sich, wie quantitative Untersuchungen gezeigt haben, den komplementablenkenden Substanzen gegenüber ebenso reich an wirksamen Stoffen verhalten wie die Pickschen Schüttelextrakte.

Dasselbe gilt für die sogenannten **Kochextrakte,** deren Anwendung sehr in Aufnahme gekommen ist, seitdem A. Ascoli[5, 11] und, unabhängig von ihm, Schütz und Pfeiler[219] die Hitzebeständigkeit der präzipitinogenen Substanz praktisch für die Diagnose des Milzbrandes verwandt haben. Wie erwähnt, hat Nicolle[170] bereits die Hitzebeständigkeit der Präzipitinogene gekannt, die Pick[192] später auch für die gereinigten Präzipitinogene festgestellt hat. Nach diesem Autor soll das aus alten Bouillonkulturfiltraten gewonnene Koagulin A durch 95 % Alkohol fällbar, der Kochsalzauszug aus Agarkulturen alkohollöslich sein und beide Körper sich fünf bis 10 Minuten über freier Flamme kochen lassen, ohne an ihrer Wirksamkeit einzubüßen.

Die Frage der Thermostabilität der präzipitinogenen Substanz ist von verschiedenen Forschern eingehender bearbeitet worden. Winterberg[274] hat den Nicolle-Pickschen Untersuchungen widersprechen zu müssen geglaubt. Nach Kraus und Joachim[131]



ist weder der Ursprung noch das Alter der Kultur in dieser Beziehung ausschlaggebend. Die präzipitinogene Substanz soll weder thermostabil, wie es Nicolle und Pick allgemein annahmen, noch thermolabil sein, wie es Winterberg angibt. Nach Kraus[135] findet man häufig „die präzipitinogene Substanz der Bouillonkultur thermostabil im Gegensatze zur thermolabilen der Agarkulturfiltrate. Dieses Verhalten ist jedoch nicht konstant. Es können auch Bouillonkulturfiltrate thermolabil sein, andererseits Kochsalzagarfiltrate alkoholfällbares, thermostabiles Präzipitinogen enthalten".

Für die praktischen Zwecke der Präzipitinogendarstellung, wo man also rasch und zwar aus Agarkulturen das Antigen gewinnen will, ist diese Streitfrage ohne Belang. Nach zahlreichen Untersuchungen muß man sich auf den Standpunkt stellen, daß die Präzipitinogene thermostabil sind. So lassen sich die präzipitinogenen Substanzen der Milzbrandbazillen auch durch stundenlanges Kochen über offenem Feuer nicht zerstören[219]. Die „praktisch verwertbare" Thermostabilität der Bakterienpräzipitinogene ist außerdem für Pseudomilzbrand — (Pfeiler und Drescher)[187], Rotz — (Pfeiler und Weber)[190], Rauschbrand — (Hecht)[111], Rotlauf — (A. Ascoli[18], Drescher[68], Silva[235], Iwicki[120], Canejo[52, 53], Isabolinsky und Patzewitsch[117], Gauß[102], Declich[60, 61, 62] u. a.), Ferkeltyphus — (Pfeiler und Buchal)[43], Paratyphus — (Reinhardt[201] und Murschel[166], Uhlenhuth und Rothacker)[209], Gärtner — (Pfeiler und Lentz)[148a], Tuberkel — (Fagiouli)[77], Abortus — (Pfeiler und Drescher)[n] und Pestbazillen (Piras)[193] sowie den Micrococcus melitensis (Viganò)[257, 258] sichergestellt.

Auf der anderen Seite ist durch die Untersuchungen von Kraus und Joachim[130] in Analogie zu ähnlichen Feststellungen für die Agglutinogene erwiesen, daß bakterielle Präzipitinogene durch thermisch-chemische Beeinflussung die Koagulabilität verlieren können, ohne eine Schwächung ihrer Bindefähigkeit für das Präzipitin zu erfahren. Hand in Hand mit dem Verlust der Koagulabilität ist sogar eine Steigerung der Avidität des veränderten Präzipitinogens zum Präzipitin konstatiert worden. In diesem Sinne künstlich oder unter dem Einfluß von Luft, Licht usw. spontan veränderte Präzipitinogene werden als **Präzipitoide der präzipitinogenen Substanz** bezeichnet[135]. Mit durch bestimmte Temperaturen beeinflußten Präzipitinogen-



Präzipitoiden (Typhusagarkulturen 62⁰, 1 Stunde), die ihre Koagulabilität verloren haben, lassen sich wirksame Präzipitine herstellen. Die Präzipitinogen-Präzipitoide zeigen damit ein analoges Verhalten wie die Toxoïde, welche gleichfalls bei bestimmter Beeinflussung durch Wärme ihre Bindungsfähigkeit und antigenen Eigenschaften behalten[131].

Für praktische Zwecke verfährt man zur Herstellung eines **Kochextraktes** aus Bakterienreinkultur in der Weise, daß ein gut bewachsenes Agarkulturröhrchen mit 5—6 ccm destilliertem Brunnenwasser, physiologischer Kochsalzlösung usw. übergossen und der Bakterienrasen abgekratzt wird. Das Ganze wird dekantiert und fünf bis zehn Minuten gründlich gekocht, darauf klar filtriert oder zentrifugiert. Das Verfahren hat vor den anderen den Vorzug, daß pathogene Bakterien, mit Ausnahme der sporenbildenden, dabei abgetötet werden[219].

In etwas umständlicherer Weise verfährt v. Eisler[73]. Er schwemmt den Inhalt eines Agarröhrchens mit etwa 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung ab und macht diese Abschwemmung schwach sauer oder alkalisch (auf 10 ccm Aufschwemmung 2—3 ccm $^1/_4$ Normalsalzsäure oder $^1/_4$ Normalnatronlauge) und kocht hierauf 15—20 Minuten. Bei diesem Prozeß geht ein Teil der Bakterienleiber in Lösung, da das Eiweiß hydrolysiert wird. Nach dem Kochen wird neutralisiert, wobei sich ein Niederschlag bildet Dieser wird durch ein gewöhnliches Papierfilter abfiltriert. Die so erhaltene klare Flüssigkeit enthält Präzipitinogen.

Außer durch diese Arten der Extraktion wird die Darstellung präzipitinogener Substanzen von anderen Autoren durch vollständige **Auflösung bzw. Zerstörung der Bakterienleiber** mittels bestimmter Stoffe angestrebt.

Hierher gehört das Verfahren Neufelds[169] zur Gewinnung präzipitierbarer Stoffe aus den Pneumokokken. Dabei werden ein oder mehrere Tropfen normaler Kaninchengalle in einen oder einige Kubikzentimeter Pneumokokkenbouillonkultur geträufelt. Diese wird in kurzer Zeit dadurch in eine klare Lösung verwandelt, die das Präzipitinogen enthält[168]. Die bakteriolytische Wirkung der Galle auf andere Bakterien für die Zwecke der Präzipitinogendarstellung hat, da sie spezifisch für Pneumokokken zu sein scheint, eine weitere Verwendung nicht gefunden.

Ebenso hat die Antiforminauflösungsmethode für die Bereitung präzipitinogenhaltiger Extrakte eine allgemeinere Anwendung nicht gefunden. U. a. ist sie von Konew[126] zur Darstellung der „Mallease" benutzt worden, indem er unter Benutzung der ursprünglich von Uhlenhuth gemachten Angaben zwei- bis dreitägige Glyzerinagarkulturen der Rotzbazillen mit 7—8 prozentiger Antiforminauflösung behandelte (10 ccm auf eine Kultur).



Die gewaschene Kultur löst sich im Antiformin bei Zimmertemperatur in einer Zeit von zwei Stunden völlig auf. Tritt dies rasch ein, so fügt Konew zur derselben „Antiforminauflösung" eine neue Menge gewaschener Rotzbazillen hinzu, um schließlich einen gesättigten Rotzbazillenextrakt von starker Konzentration zu erhalten. Die gewonnene Auflösung, die eine stark alkalische Flüssigkeit darstellt, wird zwei Stunden später mittels 5prozentiger Schwefelsäurelösung unter Verwendung von Lackmuspapier neutralisiert. Hierauf wird durch ein gewöhnliches und alsdann durch Berkefeldfilter filtriert. Die erhaltene klare, etwas gelbliche Flüssigkeit, die leicht nach Chlor riecht, enthält das Präzipitinogen.

v. Wassermann[267] hat nach dem Vorgange von Aronsohn[3] (bei Streptokokken) für die Extraktbereitung aus Diphtheriebazillen folgendes Verfahren brauchbar gefunden: Die Bakterien werden zunächst 24 Stunden bei 60° getrocknet und dadurch abgetötet. Hierauf erfolgt eine Nachtrocknung im Exsikkator. Alsdann werden die Bazillen im Mörser feinstens gerieben. Das Bakterienpulver wird mit 0,1 prozentiger Äthylen-Diaminlösung extrahiert, und zwar werden zu 1 g des getrockneten, zerriebenen Diphtheriebazillenpulvers 20 ccm von der Äthylendiaminlösung zugesetzt; endlich wird das Gemisch mehrere Stunden im Schüttelapparat geschüttelt und nach 24stündigem Stehen filtriert oder zentrifugiert. Die auf diese Weise erhaltene klare Lösung von gelblicher Farbe enthält reichlich aus den Bazillenleibern extrahierte Substanz und gibt bei Zusatz von Essigsäure einen kräftigen Niederschlag. 1—2 ccm der diphtherietoxinhaltigen Lösung, Meerschweinchen oder Kaninchen injiziert, läßt diese an akuter Vergiftung zugrunde gehen. In der toxinhaltigen Lösung ist das präzipitinogene Prinzip gleichzeitig enthalten.

Einen Vorzug gegenüber anderen, auf einfachere Art dargestellten Extrakten bieten die Mallease oder homologe Präparate aus anderen Bakterien jedoch nicht. Sie ist auch insbesondere mit nicht mehr Vorteil für die Ausführung der Präzipitation zu verwenden als die verschiedenen Arten der **Malleine,** die bei der Diagnose der Rotzkrankheit dieselbe Rolle wie beispielsweise die in analoger Weise hergestellten **Tuberkuline** für die Erkennung der Tuberkulose spielen. Alle diese größtenteils im Handel fertig zu beziehenden Präparate, deren Anwendung für die Zwecke der Präzipitation im speziellen Teil bei den einzelnen Krankheiten besprochen werden soll, haben präzipitinogene Eigenschaften. Sie werden in der Hauptsache für die Ausführung allergischer Reaktionen gebraucht; ihre Gewinnung erfolgt unter besonderen Gesichtspunkten. Die Prinzipien, nach denen die fabrikmäßige Herstellung dieser Stoffe vor sich geht, sind im übrigen dieselben wie die vorstehend beschriebenen.



Nur eines Umstandes soll gedacht werden. So wie bei der Bereitung dieser Präparate einzelne Autoren die Einengung empfehlen, so kann für den Zweck der Präzipitinogendarstellung die Gewinnung möglichst **konzentrierter Lösungen** erwünscht sein. Für diesen Zweck bedient man sich mit Vorteil der Einwirkung des niedrig eingestellten Wasserbades, des Vakuums bei Temperaturen von 37° oder des Heim-Faustschen Exsikkators. Die Präzipitinogene werden, selbst wenn sie bis zur Trockenheit eingeengt werden, in keiner Weise beeinflußt. Der Besitz so konzentrierter Antigene ist für die Zwecke der Titerbestimmung präzipitierender Sera und auch für praktische diagnostische Zwecke unter Umständen wichtig, wenn ein Organ nur verhältnismäßig schwach mit Bakterien infiziert war (z. B. beim Milzbrand des Schweines).

Die bis zur Trockenheit eingeengten Präzipitinogene besitzen im übrigen dieselbe **Unempfindlichkeit** gegenüber schädigenden Einflüssen wie die analogen, für die Ausführung von Allergiereaktionen dienenden Präparate (Malleine, Tuberkuline usw). Sie dürften ebenso wie diese bei geeigneter Aufbewahrung unbegrenzt haltbar sein und nur durch die Wirkung des Lichtes eine Schädigung erfahren.

Das Präzipitinogen ist im übrigen auch im flüssigen Zustande gegen schädliche Einflüsse wenig empfindlich. Wir verdanken Pick[192] hierüber eingehende Studien an den Präzipitinogenen der Cholera- und Typhusbakterien, die durch die Untersuchungen von A. Ascoli[4] für das Milzbrandpräzipitinogen wiederholt worden sind. Danach zerstört langandauernde Erwärmung unter Druck das Präzipitinogen, das durch seine Unlöslichkeit in Chloroform (praktisch wichtig!) ausgezeichnet ist, nicht. Ferner sind die präzipitinogenen Substanzen, infolge ihrer auch praktisch nicht gleichgültigen Widerstandsfähigkeit gegenüber eiweiß-und stärkelösenden Fermenten, gegen **Fäulnis** nicht empfindlich[192]. Bei **Behandlung mit starken Mineralsäuren** wie Schwefelsäure, Salpetersäure u. a. tritt keine weitgehende Spaltung der antigenen Substanzen auf, beim **Dialysieren** gehen Spuren derselben erst nach 24—48 Stunden in das Dialysat über.

Chemisch läßt sich Stickstoff, aber kein Schwefel und Phosphor in Extrakten aus den Bazillenleibern nachweisen. Die antigene Substanz gibt lediglich die Biuretreaktion, die gewöhn-



lichen Eiweißreaktionen (Koch-, Alkohol-, Salpetersäure-, Essigsäure-, Ferrozyanürprobe) dagegen nicht.

Die letzte Feststellung verdient jedoch eine Einschränkung. Wie Pfeiler und Drescher[188] gezeigt haben, fällt die Biuretprobe auch schwach positiv aus, wenn man sie mit destilliertem Wasser ansetzt, das eben nur über einen unbewachsenen Agarnährboden geschichtet worden ist. Läßt man die Flüssigkeit längere Zeit, etwa mehrere Stunden, über einem solchen unbewachsenen Agarnährboden stehen, dann wird die Reaktion stark positiv. Es bleibt also zum mindesten zweifelhaft, ob der Ausfall der Biuretreaktion auf die Gegenwart von „Bazilleneiweiß" zu beziehen ist; vielmehr scheinen die in dem Nährboden vorhandenen Substanzen, in erster Linie wohl die Peptone, den Eintritt der Reaktion zu verursachen. Setzt man den gleichen Versuch unter Benutzung von Milzbrandbazillenextrakt und einem Extrakt aus unbesätem Agarnährboden mit Spieglers Reagens oder 0,5 ccm einer 1%igen wäßrigen Triketonhydrindenhydratlösung an, so fällt die Reaktion in jedem Falle positiv aus. Die Frage soll, wenn das Picksche Verfahren der Reindarstellung der Präzipitinogene geschildert worden ist, noch einmal berührt werden.

Konservierung des Präzipitinogens.

Die angeführte hohe Widerstandsfähigkeit des Bakterienpräzipitinogens ergibt, daß seine Konservierung ohne besondere Vorsichtsmaßregeln möglich ist. Es muß vor Licht geschützt aufbewahrt werden; dagegen besitzt es nach allen wissenschaftlichen und praktischen Untersuchungen keine besondere Empfindlichkeit gegen Wärme, vor der v. Eisler[73] das Präzipitinogen zu schützen empfiehlt.

Zur Erhaltung der Sterilität (s. sterile Filtration) der präzipitinogenhaltigen Flüssigkeiten können verschiedene **Konservierungsmittel** dienen, so Diaphterin, Chloroform u. a. Eine Schädigung erfährt das Präzipitinogen dadurch nicht. v. Eisler[73] wendet für die Konservierung einen Zusatz von Karbolsäure an. Diese eignet sich vorzüglich für die verschiedensten bakteriellen Präzipitinogene. Zu je 1 ccm Präzipitinogen wird 0,1 ccm einer 5%igen Karbolsäurelösung hinzugefügt. 100 ccm Präzipitinogen enthalten demnach 0,5% Karbol. Noch einfacher ist es, für das Abschwemmen der Bakterien und die Extraktion von vornherein physiologische Kochsalzlösung zu benutzen, der Karbol im Verhältnis von 0,5% zugesetzt ist. Nach Finzi[81] soll übrigens auch ein 2‰ Phenolzusatz zu Tuberkelbazillenpräzipitinogen die gleichen Dienste leisten.



b) Reindarstellung aus Rohpräzipitinogen.

Bei den bisher beschriebenen Verfahren ist das Präzipitinogen im Filtrat bzw. Zentrifugat in ungereinigter Form vorhanden. Einzelne Autoren, so Winterberg[274], Pick[192], Brieger[39], Brieger und Mayer[40] sowie Schütze[89] haben versucht, das Präzipitinogen aus Rohfiltrat mittels chemisch-physikalischer Methoden darzustellen. Da es nicht ausgeschlossen ist, daß mit diesen gereinigten Präzipitinogenen, namentlich bei der diagnostischen Untersuchung von Patientenseren auf Präzipitine, wesentlich bessere Ergebnisse erzielt werden als bisher, sollen diese Methoden eingehend geschildert werden[1]).

Die bei einwandfreier Technik vorgenommenen Versuche Winterbergs[274] zur Reindarstellung der präzipitinogenen Substanz führten zu der Feststellung, daß die von Nicolle[170] angegebene Löslichkeit derselben in Alkohol oder Äther nicht zu Recht besteht[2]). Die Nicolleschen Ergebnisse glaubt Winterberg dadurch erklären zu können, daß dieser nicht vollkommen wasserfreien Alkohol oder Äther benutzt hat.

Den Winterbergschen Untersuchungen gegenüber hat Pick[192] an seinem Koagulin K die Alkohollöslichkeit festgestellt, doch ist ihm mit Hilfe dieser Substanz die Herstellung eines Immunserums nicht geglückt. Auch Winterberg vermochte nur mit der alkoholfällbaren Substanz alter Typhusbouillonkulturen eine Immunität zu erzielen. Die Widersprüche, die in diesen Angaben

---

[1]) Vergleichende Versuche mit Rohpräzipitinogen bzw. gereinigten Substanzen liegen noch nicht vor, sind aber dringend erwünscht, da die Möglichlichkeit nicht von der Hand zu weisen ist, daß das Auftreten der bei praktischen Serumuntersuchungen so häufig zu beobachtenden unspezifischen Reaktionen, die durch sog. Normalpräzipitine verursacht werden, auf unspezifische, in jedem Antigen vorhandene und infolgedessen allgemeiner wirkende Stoffe mit zurückzuführen ist. Ein Teil der Fehldiagnosen (positive Reaktion bei gesundem Serum) ist vielleicht auf diesen Umstand zu beziehen. Auf der anderen Seite soll aber nicht versäumt werden, darauf hinzuweisen, daß es fraglich ist, ob beispielsweise das unten angeführte Briegersche Verfahren die Präzipitinogene überhaupt in vom chemisch-biologischen Standpunkte reinerer bzw. wirksamerer Form zur Darstellung bringt als andere einfachere Methoden.

[2]) Die Kenntnis dieses Umstandes ist für praktische Zwecke nicht ohne Bedeutung, wie in dem Abschnitt über die Gewinnung des Bakterienpräzipitinogens aus Organen dargetan werden wird.



liegen, lassen sich ungezwungen mit der gleich zu erörternden, von Pick gefundenen und von Kraus und Joachim[131] bestätigten Tatsache des Vorhandenseins zweier Substanzen erklären, von denen die eine alkohollöslich, die andere unlöslich ist.

Die Reindarstellung derselben hat Pick[192] nach folgendem Verfahren vorgenommen: Die alkoholfällbare Substanz der Bouillonfiltrate wird in bestimmter Menge mit dem sechsfachen Volumen 95% Alkohols versetzt. Der durch den Alkohol erzeugte Niederschlag wird abfiltriert, gut abgepreßt und bei Zimmertemperatur getrocknet. Auf diese Weise erhält man eine braungelbe, wasserlösliche Substanz. Die wässerige Lösung wird mit festem Ammonsulfat bis zur Sättigung versetzt, der Niederschlag abfiltriert, wieder in Wasser gelöst und ausgesalzen, endlich der Niederschlag der zweiten Fällung auf dem Filter mit gesättigter Ammonsulfatlösung gewaschen und nach Abpressen in Wasser gelöst. Diese wässerige Lösung wird von dem überschüssigen Ammonsulfat durch fraktionierten Zusatz von 95%igem Alkohol befreit und dann durch plötzlichen Zusatz von Alkohol im Überschuß ein sich in klebrig-schleimigen Massen absondernder Körper gefällt, der das gereinigte alkoholfällbare Präzipitinogen enthält (Koagulin A).

Das andere Präzipitinogen (Koagulin K) ist alkohollöslich. Es wird aus der Kochsalzaufschwemmung von Agarkulturen durch einen Überschuß von Bleizucker gefällt und zur Reinigung solange mit Wasser gewaschen, bis das Filtrat keine Biuretreaktion mehr gibt. Der gereinigte Niederschlag wird mit schwacher Sodalösung digeriert, wobei er größtenteils in Lösung geht. Der ungelöste Anteil wird filtriert und die opaleszierende Lösung gegen Wasser dialysiert. Die wirksame Substanz bleibt dabei größtenteils im Dialysierschlauch zurück.

Das Koagulin A gibt die Biuretreaktion nicht, wohl aber die nach Millon. Wenn man diese Substanzen überhaupt noch als Eiweißkörper aufzufassen hat, so gehören sie nach Pick nur den weit abgebauten Eiweißstoffen, sicher aber nicht den Albumosen und wahrscheinlich auch nicht den Peptonen an. Die präzipitinogenen Substanzen sind nach dem gleichen Autor, zufolge ihrer großen Resistenz gegenüber den besprochenen Einflüssen und ihrer hohen physiologischen Wirkung am ehesten mit den Vorstufen (Zymogenen) labilerer Fermente vergleichbar. Bei der Würdigung dieses Satzes muß allerdings berücksichtigt werden, daß dem Koagulin K, obwohl es mit Präzipitin in vitro reagiert, Präzipitin im Tierkörper erzeugende Eigenschaften nicht zukommen. Antigenes Vermögen in diesem Sinne und Präzipitierbarkeit dürfen daher nicht einander gleichgestellt werden.

Brieger (und Schütze[39]) führten ihre Versuche zur Reindarstellung des Präzipitinogens mit möglichst virulenten Typhusbazillen aus, die sie von der Oberfläche einer drei bis vier Tage alten Agarkultur abkratzten und mit destilliertem Wasser abspülten. Die Bakterienabschwemmung wird darauf zu folgender Digestionsflüssigkeit hinzugegeben: Reinstes krystallinisches Ammoniumsulfat in Substanz, welches seiner sauren Reaktion halber als solches für den vorliegenden Fall unbrauchbar ist, wird durch tropfenweisen Zusatz einer äußerst verdünnten Lösung von Ammoniumbicarbonat



und ein wenig Ammoniumcarbonat unter fortwährendem Schütteln soweit abgestumpft, daß das Magma schwach, aber deutlich alkalisch reagiert und ein ganz leichter Ammoniakgeruch wahrgenommen wird. Alsdann schüttelt man das Gemenge einige Male recht kräftig, wobei der leichte Ammoniakgeruch verschwindet. Ein Teil des Ammoniumsulfats muß ungelöst bleiben. Die Typhusbakterien ballen sich unter dem Einfluß dieser Flüssigkeit zusammen. Nach ruhigem Stehen während eines bis zu vier Tagen im dunklen, nicht erwärmten Raum werden die Bakterien abfiltriert, wobei das Hineingeraten von Salzteilchen vermieden werden muß. Der zwischen Fließpapier gut ausgepreßte Bakterienniederschlag wird in Wasser, dem einige Tropfen äußerst verdünnter Natronlauge sofort zugesetzt werden, suspendiert und dann im Schüttelapparat eine halbe Stunde lang durchgeschüttelt. Es verteilen sich nun die zusammengeballten Bakterien allmählich gleichmäßig, wobei häufig genug die Reaktion sauer wird. Es muß sorgfältig darauf geachtet werden, daß die ganze Masse sehr schwach alkalisch bleibt, weil sonst leicht das aktive Prinzip zerstört wird. Hierauf werden die Bakterien abzentrifugiert und die zurückbleibende, gelblich transparente Flüssigkeit wird zweimal hintereinander durch zuverlässige, gut ausgekochte Pukallfilter gejagt.

Die so gewonnene Substanz, die Agglutinogen bzw. Präzipitinogen enthält, gibt mit Millons Reagenz intensive Rotfärbung, läßt sich durch die oben beschriebene Ammoniumsulfatlösung wieder ausscheiden, ist äußerst leicht löslich in Wasser und unlöslich in Alkohol. Trocknen in vacuo scheint sie nicht zu schädigen.

Die angegebene Methode hat nach Brieger den Vorzug, die vitalen Stoffe der Bakterien möglichst zu schonen; denn vor der Filtration waren in der Flüssigkeit noch zahlreiche lebende Typhusbazillen nachzuweisen.

Anläßlich dieser in Gemeinschaft mit Schütze ausgeführten Untersuchungen ermittelte Brieger weiterhin, daß ein beträchtlicher Teil der Agglutinogen und Präzipitinogen bildenden Substanzen in den Bakterienleibern zurückbleibt. Er nahm daher die Versuche mit Mayer[40] noch einmal auf und erzielte durch eine Modifikation des Verfahrens (wochenlanges Aussalzen) tatsächlich eine bessere Ausbeute an Agglutinogen, aber nicht an Präzipitinogen. Die Verfasser führten dies darauf zurück, daß möglicherweise die präzipitinogenhaltigen Substanzen zu stark verdünnt worden waren, vielleicht auch zum Zustandekommen des Phänomens der Agglutination weit geringere Mengen der gleichen Substanz ausreichen als zum deutlich sichtbaren Eintritt der Präzipitation.



c) Darstellung des Präzipitinogens aus Organen.

Aus Reinkulturen hergestellte Präzipitinogene benutzen wir in der Regel, um im Serum vermutlich oder nachweislich infizierter Individuen das Präzipitin zu ermitteln. Umgekehrt müßte man, im Besitze hochwertiger präzipitierender Sera auch den Nachweis der stattgehabten bakteriellen Infektion erbringen können und zwar mit Sicherheit in all den Fällen, wo es sich um **septikämische Erkrankungen** mit massenhafter Ansiedlung der Erreger in den Organen handelt. Mit Organen soll, wie nebenbei bemerkt sei, im Rahmen dieser Ausführungen auch das Blut bzw. Flüssigkeiten in Körperhöhlen bezeichnet werden. Ebenso wird man vom klinischen Standpunkte aus die Diagnose stellen bzw. sie in Ergänzung des Ergebnisses der mikroskopischen Untersuchung erhärten können, wenn es sich um **lokale Affektionen** oder Dejekte und Exkrete handelt und in diesen die Erreger gleichfalls in genügender Anzahl vorhanden sind oder waren.

Anders liegt das Verhältnis in den Fällen, wo es sich nicht um Septikämien handelt, sondern wo die **Erreger nur vorübergehend und in geringeren Mengen** im Blute vorhanden sind. In solchen Fällen wird der Kliniker die Diagnose durch den Nachweis des Präzipitinogens nur, wenn ihn der Zufall besonders begünstigen sollte, frühzeitig zu stellen vermögen. Wegen der Seltenheit eines solchen Zusammentreffens hat die Methode des Präzipitinogennachweises, wie sie beispielsweise Fornet[91, 92] 1906 für den Typhus versucht hat, einen Eingang in die diagnostische Medizin nicht gefunden.

Für die klinische Medizin liegen also, wenigstens nach unseren heutigen Kenntnissen, die Verhältnisse bezüglich des Präzipitinogennachweises, mit Ausnahme bestimmter Krankheitsformen (z. B. der Genickstarre), nicht allzu günstig, umso besser aber für die **Postmortemdiagnose** und zwar vornehmlich in den Fällen, wo es sich um septikämische Erkrankungen gehandelt hat. Wenn wir auch in diesen Fällen oft genug Klarheit durch die mikroskopische bzw. bakteriologische Untersuchung usw. erhalten, so ist unter Umständen, wie wir sehen werden, der Nachweis einer Infektion mittels der Präzipitationsmethode von entscheidender Bedeutung, ja zuweilen das



einzige diagnostische Mittel (abgesehen von der Komplementablenkung zur Darstellung von Extraktivstoffen aus den ursprünglich vorhandenen Bakterien).

Auftreten und Verschwinden des Präzipitinogens im Organismus.

Die Möglichkeiten des serologischen Präzipitinogennachweises lassen sich am besten übersehen, wenn die wenigen Daten, die bisher hierüber bekannt geworden sind, zusammengestellt werden.

Fornet[91, 92] hat als erster über das **Auftreten und Verschwinden des Präzipitinogens** im Organismus Aufschluß gegeben. Er hat für diesen Zweck Kaninchen intravenös mit einer halben Agarkultur Typhusbazillen infiziert und nach einer oder mehreren Stunden das Blutserum auf seinen Gehalt an Präzipitinogenen untersucht. Das so hergestellte, etwa zwölf Stunden nach der Injektion entnommene „Infektionsserum“ enthielt in der Tat Präzipitinogene, dagegen besaß es noch keine agglutinierenden oder spezifisch bakteriziden Eigenschaften. Die angenommenen Antigene ließen sich also schon zu einer Zeit im infizierten Organismus nachweisen, wo die entsprechenden Antikörper noch nicht aufgetreten waren (s. Tabelle 2).

Tabelle 2.

Nr.	Typhus-Reaktionsserum	Typhus-Infektionsserum	Normalserum Kaninchen I	Normalserum Kaninchen II	Beurteilung nach	
					4 Stunden Aufenthalt bei 37°	10 Minuten langem Zentrifugieren
1	0,5	0,5	—	—	Trübe, ganz dichte, feine, gleichmäßige Körnung, daneben grobkörnige ungleiche Flocken	Am Boden ziemlich festhaftender, „landkartenförmig begrenzter“, ausgedehnter Bodensatz
2	0,5	—	0,5	—	Klar, nur grobe ungleichmäßige Flocken	Geringer, loser Bodensatz von unbestimmter Form
3	0,5	—	—	0,5	Klar, sonst wie 2	wie 2
4	—	0,5	0,5	—	„	„
5	—	0,5	—	0,5	„	„
6	—	—	0,5	0,5	„	„



Zahlreiche andere Versuche Fornets ergaben das gleiche Resultat sowie die Feststellung, daß im Frühstadium des Typhus Präzipitinogen im Blute und im Harn enthalten ist (siehe bei Typhus). Daß Typhusbakterien im Harn vorhanden sind, wiesen Wright und Semple[279] schon im Jahre 1895 nach, und Petruschky[178] ergänzte diese Feststellung 1898 dahin, daß in manchen Fällen von Typhus die Ausscheidung eine so massenhafte sei, daß Millionen lebender Keime in einem Kubikzentimeter Harn eines Typhösen oder Rekonvaleszenten vorhanden wären. Die Möglichkeit des Präzipitinogennachweises im Harn ist also gegeben.

Ebenso wie Fornet will Gaethgens[99] die Typhuspräzipitinogene 6 bis 8 Stunden nach der Impfung im Blute, nach 24 Stunden dagegen bereits die Präzipitine gesehen haben. Die Schwellenbreite für den Nachweis des Präzipitinogens war also keine große, die klinische Verwertbarkeit daher eine geringe. Durch Ruß[212] sowie Meyer[156] zur Nachprüfung der Fornetschen Angaben angestellte Versuche der Diagnose des Typhus auf diesem Wege sind übrigens negativ ausgefallen (s. Typhus). Nach Ruß verschwindet das Bakterienpräzipitinogen außerordentlich rasch aus der Blutbahn.

Das Rotzbazillenpräzipitinogen hat Pfeiler[179] bei einem intravenös mit Kultur infizierten Pferde 16, 20 und 24 Stunden nach der Infektion gefunden, vom zweiten Tage an nicht mehr.

Müller[164] prüfte die praktische Verwertbarkeit der Präzipitinogenreaktion für das Inkubationsstadium der Rotzkrankheit. Dazu benutzte er das Serum von kleinen Versuchstieren, die vor ein bis sechs Tagen infiziert waren. Dieses brachte er in Kontakt mit vom Kaninchen stammenden Immunserum vom Agglutinationstiter 1 : 100 000—200 000. Unmittelbar nach der Infektion und vor Ablauf einer 24 stündigen Infektionszeit prüfte er nicht. Er erhielt infolgedessen auch keine praktisch verwertbaren Ergebnisse.

Schütz und Pfeiler[219] stellten für den Milzbrand fest, daß im Serum (bei Immuntieren) sofort nach der Impfung sowie nach einigen Stunden Spuren von Milzbrandantigen durch präzipitierende Sera zu ermitteln sind, am nächsten Tage jedoch nicht mehr. Diese Versuche sind von Pfeiler und Drescher[188] aufgenommen worden, welche ermittelten,



daß schon zehn Minuten nach der Infektion (bei hochgetriebenen Immuntieren) die Milzbrandbazillen aus dem Blute verschwunden waren. Präzipitinogen war zu dieser Zeit noch nachweisbar; in den Faeces und im Harne waren bei denselben Tieren Milzbranderreger niemals zu ermitteln.

Nach Granucci[105, 106] ist bei experimentellem Milzbrand das Präzipitinogen während der ersten 12 Stunden weder im Blute noch in den inneren Organen vorhanden und erst nach 24 Stunden zwar nicht in allen, aber doch in einigen Organen aufzufinden. Die Ueberschwemmung des Blutes und der übrigen Organe findet erst in der Folge statt.

Die Organe ein und desselben mit Milzbrand behafteten Tieres enthalten nun nicht immer dieselbe Menge Präzipitinogen. Letztere hängt vielmehr von der Menge der in den Organen enthaltenen Bazillen ab, so daß Bildung und Gehalt an Präzipitinogen in direktem Verhältnis zur Zahl der Bazillen stehen. Das Präzipitinogen ist so z. B. in dem Ödem an der Eingangspforte der Erreger nachweisbar, nicht in dem weiter entfernt gebildeten Exsudat. Es ist bei bestimmten Krankheiten, wie z. B. der Tuberkulose oder dem Rotze, kaum in so großen Mengen in den veränderten Teilen zu finden, daß es sich mittels der Präzipitationsmethode nachweisen läßt. Demgegenüber hat Lenfeld[143] neuerdings angegeben, daß ihm die Postmortem-Diagnose der Rotzkrankheit nicht nur gelungen sei, wenn er Extrakte aus den veränderten Teilen rotziger Pferde hergestellt habe, sondern auch, wenn Extrakte aus nicht veränderten Teilen der gleichen Organe geprüft wurden. Die Richtigkeit dieser Feststellungen vorausgesetzt, würden sie neue Gesichtspunkte für die Diagnostik der Infektionskrankheiten eröffnet haben! (Die Lenfeldschen Angaben sind aber bisher nicht bestätigt worden (s. unter Rotz).

Wenn auch unsere Kenntnisse über die Möglichkeiten des Präzipitinogennachweises im Organismus bzw. Organ noch sehr der Ergänzung bedürfen und die Frage selbst für viele Krankheiten erst eine Bearbeitung verlangt, so kann man sie heute doch schon als im Sinne der oben gemachten Ausführungen prinzipiell geklärt ansehen: Wo nicht Bakterien in großen Mengen vorhanden, da auch kein sicherer Präzipitinogennachweis mittels hochwertiger Immunsera! —



Was diesen **Nachweis** selbst anlangt, so liegt der einfachste Fall dann vor, wenn sich das Präzipitinogen in **Flüssigkeiten des Körpers bzw. der Körperhöhlen angesammelt vorfindet.** Die Natur bereitet hier gewissermaßen das Präzipitinogen selbst. Bekannt sind die Versuche, mittels präzipitierender Sera die Diagnose der Echinokokkenkrankheit zu stellen. Dabei wird als gebrauchsfertiges Antigen die Hydatidenflüssigkeit benutzt (Fleig und Lisbonne[86] 1907, Welsh und Chapmann[270 271] 1908). In analoger Weise wäre für den Nachweis des Präzipitinogens bei Septikämien bzw. Typhus, Tuberkulose usw., das abgeschiedene oder durch Defibrinieren gewonnene und zentrifugierte Blutserum zu benutzen, indem es mit präzipitierendem Typhusserum etc. gemischt wird (Fornet[91, 92] 1906, Vallée und Finzi[258]). Vorteilhafter würde es für gewisse Fälle, wo eine Bakteriämie erst eben eingetreten ist, vielleicht noch sein, auch den bakterienhaltigen Blutkuchen für die Präzipitinogengewinnung nach den weiter unten abzuhandelnden Methoden zu brauchen.

Präzipitinogenhaltig ist nach den für die Diagnose der Genickstarre wichtig gewordenen Arbeiten von Vincent und Bellot[262. 263] auch der Liquor cerebrospinalis. Notwendig ist, daß alle diese Flüssigkeiten absolut klar sind (Zentrifugieren).

Größere Schwierigkeiten bereitet die Gewinnung der präzipitinogenhaltigen Substanz, wenn es sich, wie z. B. beim Milzbrand, um die Herstellung eines **Extraktes** aus der Stelle der lokalen Infektion handelt. Solche Extrakte werden ebenso wie die aus Organen, in denen wir die Erreger bei Septikämien in mehr oder weniger großen Mengen voraussetzen müssen, unter den Gesichtspunkten hergestellt, daß sie einmal möglichst klar sein und zweitens auch möglichst große Mengen antigener Substanz enthalten sollen.

Die drei Methoden, die wir für diesen Zweck anwenden, ergeben Extrakte, die Schütz und Pfeiler[219] nach der Art, wie sie gewonnen werden, als:

Das einfache Extrakt,
„ Schüttel- „ ,
„ Koch- „

bezeichnet haben.

Ehe diese Extraktionsmethoden geschildert werden sollen, sei daran erinnert, daß nach den Untersuchungen Picks[192] die



präzipitinogenen Substanzen widerstandsfähig gegen Fäulnis sind. Dieser Umstand ist praktisch dadurch außerordentlich von Bedeutung geworden, daß ihn Ascoli und Valenti[20, 21] für die Diagnose des Milzbrandes an der Leiche, auch wenn sie schon in Zersetzung übergegangen ist, zu verwerten gewußt haben. Es gelingt also auch dann noch, wenn die Erreger bestimmter Infektionskrankheiten bereits infolge vorgeschrittener Fäulnis zugrunde gegangen sind und die bakteriologischen Methoden versagen, auf serologischem Wege mittels hochwertiger präzipitierender Sera die Diagnose zu stellen. In diesem Umstande liegt der große Wert, den die Ascoli-Valentischen Feststellungen nicht nur für die Diagnose des Milzbrandes, sondern auch die anderer bakterieller Krankheiten gehabt haben.

Will man, um die serologische Feststellung einer Krankheit bei Lebzeiten durch Untersuchung eines Extraktes aus dem Lokalherde oder nach der Zerlegung aus den Organen vorzunehmen, gründlich vorgehen, so wird man sich der sogenannten **langsamen Methode** bedienen, die das **einfache Extrakt** liefert.

Dabei verfahren Schütz und Pfeiler[219] nach den Angaben von Ascoli und Valenti[20, 21] in der Weise, daß ein etwa haselnußgroßes Stück des verdächtigen Organes (bei Milzbrand z. B. Milz oder Blut) im Mörser mit einer Menge von etwa 10 g weißen, trockenen Porzellansandes zu einer gleichmäßigen Masse verrieben, die Verreibung alsdann in ein verschließbares, weites Gefäß gebracht und mit Chloroform gerade überschichtet wird, Nach einigen Stunden hat letzteres den Organbrei gehärtet und das in ihm enthaltene Hämoglobin niedergeschlagen; das Chloroform wird alsdann, soweit es nicht verdunstet ist, abgegossen und die Masse durch Umrühren mit einem Glasstabe zerkleinert. Hierauf wird Karbolkochsalzlösung[1]) über sie gegossen. Diese soll den Organbrei gleichfalls vollkommen überdecken. Nach 2 Stunden wird das Ganze nochmals mit einem Glasstabe gründlich umgerührt und die Flüssigkeit durch ein gewöhnliches Papierfilter oder Asbest in ein Reagierrohr gegossen. Das Filtrat ist in der Regel farblos oder schwach gelblich. Ist es noch nicht genügend klar, so wird wiederholt durch das schon benutzte Filter bis zur absoluten Klarheit filtriert.

Das Antigen geht, wenn das Chloroform entfernt und Karbolkochsalzlösung an dessen Stelle getreten ist, momentan in Lösung über. Immerhin ist der dabei übertretende Anteil nur ein geringer, und es könnte vorkommen, daß ein nur wenige Bazillen enthaltendes

[1]) Karbolkochsalzlösung wird gebraucht, um die Extrakte für die Aufbewahrung geeignet zu machen.



Organ so wenig Antigen übertreten läßt, daß es mittels der Präzipitation nicht sofort nachweisbar ist. Eine längere Extraktion ist deshalb vorzuziehen. Dabei geht gleichfalls nicht alles Antigen in die Extraktionsflüssigkeit über; denn man erhält, wenn man die Karbolkochsalzlösung nur genügend lange in Berührung mit dem mit Chloroform vorbehandelten Organbrei läßt, auch bei der zweiten, dritten, vierten und selbst bei der fünften Extraktion noch Präzipitinogen im Lösungsmittel[219].

Das Antigen geht, da es in Chloroform nicht löslich ist, nicht über. Schüttelt man das vom Organbrei dekantierte, mehrere Stunden mit ihm in Berührung gewesene Chloroform kräftig mit Karbolkochsalzlösung durch, so sind im letzteren antigene Substanzen nicht nachweisbar.

Rothacker[209] hat sich bei der Präzipitinogengewinnung aus Organen infizierter Tiere an Stelle des Chloroforms des chemisch reinen Azetons bedient. Die Azetonextrakte (Kolle) sollen sich gut bewährt haben.

Die Bereitung der Extrakte erfolgt bei Milzbrand am besten aus der Milz oder dem Blute. Doch ist die antigene Substanz auch in anderen Organen, so in den Lungen, der Leber, der Niere, der serösen oder blutigen Flüssigkeit in der Brust- oder Bauchhöhle, in den ödematösen Anschwellungen, den Muskeln und der frischen und getrockneten Haut[61], in letzterer besonders dann, wenn reichlich Unterhautzellgewebe an ihr haftet, vorhanden. Bei der experimentellen Melitensisinfektion ist das meiste Präzipitinogen nach den Untersuchungen Viganòs[257, 258] in Milz und Leber, weniger schon in den Nieren enthalten. Die Organe können, entsprechend dem Bazillenreichtum, sehr große Mengen von Präzipitinogen enthalten. So hat Canejo[52, 53] bei Verdünnung von Rotlauforganextrakten um das 500fache noch deutlich positive Reaktion erhalten.

Gegebenenfalls wird es, z. B. wenn sehr wenige Bazillen in einem Organ vorhanden waren, vorteilhaft sein, das Extrakt, um die Präzipitation deutlich in die Erscheinung treten zu lassen, einzuengen[184].

Die Auswahl des Organs hat bei den einzelnen Krankheiten jedenfalls unter den für sie bakteriologisch maßgebenden Verhältnissen zu erfolgen (s. spezieller Teil).



Die **Dauer der Nachweisbarkeit** der bakteriellen Präzipitinogene scheint eine lange zu sein[219]. Für den Milzbrand ist sie als beinahe unbegrenzt sichergestellt. A. Ascoli[19] erhielt positive Reaktionen mit einer 16 Monate der Fäulnis überlassenen Milz, während sich die längste Erfahrung von Schütz und Pfeiler[219] auf Organteile erstrekt, die 550 Tage gefault hatten. Granucci[105, 106] hat in einem Falle das Antigen sogar noch aus Organen darstellen können, die länger als elf Jahre in Alkohol gelegen hatten. Isabolinsky und Patzewitsch[116] wollen im Gegensatz zu den Beobachtungen dieser und vieler anderer Autoren gesehen haben, daß nach 30 bis 40 tägigem Faulen von Milzbrandmaterial die Extrakte eine geringere Wirksamkeit zeigten als früher. Piras[193], der die Organextraktion mit destilliertem Wasser vornimmt, weil die Auszüge dadurch spezifisch leichter würden und besser zu schichten seien, konnte in 58 Tage gefaulten Rattenleichen noch das Pestbazillenpräzipitinogen nachweisen. Das Rotlaufbazillenpräzipitinogen wird nach Canejo[52, 53] bei mehrtägigem Verweilen der Organe in der Erde nicht beeinflußt; Declich[61], Seibold[230] und Gauß[102] halten es im Organ für ebenso beständig wie das Milzbrandpräzipitinogen. Drescher[68] hat es in Organen bis zu 56 Tagen nachgewiesen. Reinhardt[201] und Murschel[166] fanden den Nachweis antigener Substanzen aus Paratyphusbazillen mittels der Präzipitationsmethode bei zwölftägiger Dauer der Fäulnis nicht beeinträchtigt. In einem Falle, wo Muskulatur 75 Tage bei Zimmertemperatur gefault hatte, blieb die Reaktion aus. —

Schneller zum Ziele kommt man, wenn man anstelle des einfachen Extraktes (nach der langsamen, aber dafür am verläßlichsten Methode) ein **Schüttelextrakt** bereitet bzw. nach dem Vorschlage von A. Ascoli[19] unter Fortfall der Chloroformausfällung die Extraktion des Materials lediglich mit Kochsalzlösung vornimmt und die Klärung des Extraktes durch langsames Zentrifugieren in einem Asbestfilter vor sich gehen läßt.

Das vorteilhaft mit Quarzsand zerkleinerte, gleichfalls etwa haselnußgroße Organstück (Milz, Leber, Lymphknoten, Blutgerinnsel) wird bei der Schüttelextraktion unter Zusatz von etwa 5 ccm Karbolkochsalzlösung etwa 3 Minuten lang kräftig geschüttelt. Es resultiert dabei ein mehr oder weniger schmutzigrot gefärbtes Extrakt, zu dem zum Zweck der Klärung und Zerstörung des Blutfarbstoffes etwa 1 ccm Chloroform hinzugegeben wird. Nunmehr



wird wiederum gut durchgeschüttelt. Die dabei entstehende rötlich-graue, etwas dickliche Masse wird durch ein gewöhnliches Papierfilter filtriert. Die Filtration geht meist etwas langsam vor sich. Doch entsteht in der Regel schon bei der ersten Filtration ein brauchbares Filtrat; ist es noch nicht klar und farblos, so wird nochmals und eventuell ein drittes Mal durch dasselbe Filter filtriert, bis eine wasserklare oder schwach gelbe Flüssigkeit übrig bleibt [219].

Profé[197] hat dieses Verfahren unwesentlich dahin modifiziert, daß er den Organbrei mit reichlichen Mengen Chloroform zehn Minuten lang kräftig schüttelt, letzteres abgießt, Kochsalzlösung hinzufügt, worauf die Probe eine halbe bis eine Stunde in einem Wasserbade von 50° C verbleibt. Nach der Abkühlung wird durch Kieselgur filtriert.

Statt des Ausfällens mit Chloroform durch Schütteln kann nach Schütz und Pfeiler[219] das durch Karbolkochsalzlösung extrahierte Antigen auch durch mit Chloroform angefeuchteten Sand filtriert werden. Zweckmäßig werden für diese Art der Filtration, die auf Seite 94 in der Anmerkung beschriebenen, in Kapillaren endigenden Reagensgläser benutzt. Das obere Ende der Kapillare kann auch durch Watte oder angefeuchteten Amiant verschlossen und dann mit einer 1—1½ cm hohen Lage Porzellansandes, der mit Chloroform übergossen wird, überschichtet werden. Auch hierbei ist die Filtration durch dasselbe Filter nötigenfalls zu wiederholen.

Nach Ascoli[11] und Schütz-Pfeiler[219] kommt man weiter, unter Verwertung der seit Nicolle bereits bekannten Thermostabilität der präzipitogenen Substanz, einfach und rasch zur Gewinnung eines Extraktes für die Präzipitinreaktion, wenn man ein Stück des verdächtigen Materials mit der fünf- bis zehnfachen Menge physiologischer Kochsalzlösung kocht und das Dekokt durch Filtrierpapier filtriert. Das Filtrat **(Kochextrakt)** ist nach Ascoli beinahe farblos, klar oder kaum opaleszierend. Die Gewinnung des Extraktes währt nur Minuten.¹)

Lenfeld[143] schlägt für die Gewinnung von Extrakten aus veränderten bzw. unveränderten (dennoch antigenhaltigen?) Teilen rotziger Pferde nicht das Verhältnis von 1 Teil Organ zu 5—10 Teilen Extraktionsflüssigkeit vor, sondern er versetzt gleiche Teile Organ mit gleichen Teilen Flüssigkeit (15 g Organ auf 15 ccm Kochsalzlösung oder Bouillon). Die fein zerstückelten und mit Flüssigkeit vermengten Organteile werden in Opodeldockflaschen zehn Minuten in siedendem Wasser oder im Dampfapparat belassen. Darauf findet die gewöhnliche Klärung statt.

¹) Dieses Verfahren hat Ascoli, da die Erhitzung zum Zwecke der Gewinnung eines für die gleich darauf erfolgende Präzipitation dienenden Extraktes vorgenommen wird, „Thermopräzipitation" genannt. Es müßte folgerichtig, da die Extraktion in der Siedehitze erfolgt, als „Thermoextraktion" bezeichnet werden. Neuerdings gebraucht Ascoli[11] für den ganzen Vorgang, einschließlich der Präzipitation, den gleichfalls nicht glücklich gewählten Namen „Thermoreaktion".



Das Verfahren der Kochextraktion ist außerordentlich einfach und die **Opaleszenz,** die das Dekokt verhältnismäßig frischer Organe zuweilen auch nach mehrmaliger Filtration durch das gleiche Papierfilter behält, stört nur das ungeübte Auge. Sie soll nach Ascoli und Granucci[105, 106] übrigens weniger stark in die Erscheinung treten, wenn die Kochsalzlösung mit Essigsäure 1 : 1000 leicht angesäuert ist. Einen Einfluß dieser Behandlung auf die Opaleszenz der Extrakte haben Schütz und Pfeiler[219] jedoch nicht beobachten können. Die Ringbildung ist nach ihnen bei Verwendung guter Sera auch trotz der opaleszierenden Trübung deutlich zu erkennen, wenn sie nicht zu stark ist. In gewissen Fällen wird die Trübung aber eine so starke, daß die Klärung sehr schwer fällt bzw. unmöglich wird. Drescher[68], der die Präzipitinogengewinnung für die Herstellung von Organextrakten aus Schweinsorganen nach verschiedenen Methoden vornahm, betont dies ausdrücklich. Er stellte sich Extrakte durch Kochen der Organe mit 1‰iger Essigsäure- bzw. 0,5%iger Kalilaugekochsalzlösung her, der in einzelnen Fällen 0,5% Phenol hinzugesetzt war, und berichtet, daß diese Methoden sich ebenso wenig bewährt haben wie die der Kochextraktion, da einesteils die Essigsäurekochsalzlösung gern mit Normal- und Immunseris Trübungen gibt, die eine Ringbildung vortäuschen können, anderenteils die Kalilaugeextrakte oft nicht klar werden, bei Verwendung fettiger Organe sogar eine sulzig-trübe Beschaffenheit annehmen.

So einfach und rasch auch die Verfahren der Schüttel- und Kochextraktion zum Ziele führen, so haben die auf diese Weise gewonnenen Extrakte doch gelegentlich einen verständlichen Mangel, nämlich den, daß sie **nicht immer soviel Präzipitinogen** enthalten, um die Präzipitation eintreten zu lassen. Solcher Fälle sind mehrere (Bierbaum[34], Schütz und Pfeiler[219], Fischoeder[84], Profé[197]) bekannt geworden. Es ist für einzelne dieser Fälle direkt nachgewiesen, daß das nach dem langsamen Verfahren hergestellte einfache Extrakt im Gegensatz zum Koch- oder Schüttelextrakt positiv reagierte. In allen Fällen, wo die Kochprobe ein Extrakt liefert, das negativ reagiert, ist daher noch das einfache Extrakt herzustellen und mit diesem die Prüfung zu wiederholen.

Wie notwendig dies ist, erhellt aus einer Mitteilung Fischoeders[84]. Dieser untersuchte mittels der Kochextrakte 19 Fälle von sicherem Milzbrand



und zwei Fälle, in denen auf Grund der anamnestischen und sonstigen Daten angenommen werden mußte, daß es sich gleichfalls um tierischen Milzbrand handelte. Die Prüfung fiel in sämtlichen Fällen positiv aus, auch dann noch, wenn nach längerem Lagern der Proben Milzbranderreger weder in Ausstrichen, noch durch Züchtung, noch durch Impfung nachzuweisen waren. In den übrigen 39 Fällen, in denen Milzbrand nicht vorgelegen hatte, erhielt er jedoch 22 mal ebenfalls deutliche Trübungsringe. Wenn nun auch nicht in allen diesen Fällen angenommen werden kann, daß die Fehlergebnisse (56,4%) der Reaktion allein auf die Herstellung der Extrakte zurückzuführen gewesen sind, so dürfte dies doch für einen Teil der Fälle zutreffen. Als Fischoeder nach den Vorschriften von Schütz und Pfeiler[219] bereitete Extrakte und von diesen hergestelltes Serum anwandte, erhielt er in 100% der Fälle einwandfreie Ergebnisse.

Konservierung des Präzipitinogens in Organen.

Wie im vorigen Abschnitt gezeigt worden ist, ist das Präzipitinogen nach den Untersuchungen Winterbergs[274] im Gegensatz zu den ursprünglichen Feststellungen von Nicolle[170] in vollkommen wasserfreiem Alkohol unlöslich. Diesem Umstande kommt praktisch eine Bedeutung zu. Roncaglio[205, 206] hat zuerst gezeigt, daß in Alkohol konserviertes Material noch nach vielen Jahren das Milzbrand-Präzipitinogen enthält. Praktisch wird dadurch die Unlöslichkeit des Präzipitinogens schlagend dargetan. Wie A. Ascoli[19] hervorhebt, ist es üblich, daß die praktischen Tierärzte in Italien bei Einsendung von Organstücken milzbrandverdächtiger Tiere zwecks Sicherung der Diagnose als Konservierungsflüssigkeiten Glyzerin, Alkohol oder Formalinlösung zu benutzen pflegen. Zibordi[281, 282] gibt an, daß auch aus solchem Material die Gewinnung des Präzipitinogens möglich ist. Der Ätherextrakt enthält kein Präzipitinogen, ebenso nicht das Benzol (und das Chloroform). Im Azeton soll dagegen (im Gegensatz zu den Rothackerschen[209] Feststellungen für Paratyphus) eine gewisse Menge präzipitinogener Substanz enthalten sein. Nach Granucci[105, 106] verändert oder zerstört das Formalin jedoch das Präzipitinogen. Sublimat eignet sich nicht für die Konservierung. Flemming[88, 89], Osiander[172] und Lebré[139] erhielten ebenso wie Zibordi deutlich positive Reaktionen mit Material, das in 96%igem bzw. 99%igem Alkohol und in konzentrierter Formalinlösung (Flemming) gelegen hatte. Osiander tritt für die Verwendung von 2%iger Formalinlösung oder von Glyzerin ein, Declich[61] hält Glyzerin und Äther für nicht geeignet. Kreolin-



und Septoformlösungen sind für die Konservierung nicht zu verwenden, da Extrakte aus Organen, die mit diesen Substanzen vorbehandelt wurden, nicht spezifische Trübungen veranlassen sollen. Praktisch wichtig sind auch noch die Feststellungen Osianders[172] und Casalottis[56], wonach die präzipitinogene Substanz der Milzbrandbazillen nicht zerstört war in Organen, die, mit Petroleum und Kalkmilch übergossen, längere Zeit im Boden verscharrt gewesen waren. Die Pökelung zerstört, wie Pfeiler[184] beim Schwein und nach ihm Schwär[226] festgestellt hat, das (Milzbrandbazillen-) Präzipitinogen nicht. Der Prozeß des Gerbens, wenn er längere Zeit einwirkt, vernichtet die präzipitinogenen Substanzen. Die Reaktion fiel in den Versuchen Schwärs bei Verwendung 2%iger Gerbsäure- bzw. 1%iger Chromsäurelösung nur bei 2—4 tägiger Einwirkung positiv aus. Nach 6 Tagen war sie zweifelhaft, nach 8 Tagen negativ.

5%ige Karbolsäure, 1%ige Sublimatlösung und 95%iger Alkohol lassen nach Isabolinsky und Patzewitsch[116] bei der Einwirkung auf Herz, Leber und Milz von an experimentellem Rotlauf verendeten Tauben nach zehntägiger Konservierung nur eine geringe Beeinflussung der Reaktionsgeschwindigkeit und Stärke hervortreten. Nach Declich[61] sollen Rotlauforgane, die in Alkohol konserviert wurden, eine deutliche Verminderung des Präzipitinogengehaltes aufweisen. Gauß[102] hält Septoform sowie Sublimatlösung für ungeeignet, Glyzerin nicht für günstig, Formalin soll das Reaktionsvermögen nur unwesentlich beeinflussen.

Reinhardt[201] und Murschel[166] fanden in Paratyphusorganen kleiner Versuchstiere, die 75 Tage in 90%igem Alkohol, 2%igem Formalin oder reinem Glyzerin gelegen hatten, keine nennenswerte Minderung des Gehaltes an präzipitinogener Substanz.

(Fortsetzung im nächsten Heft).

Zeitschrift für Infektionskrankheiten, parasitäre Krankheiten und Hygiene der Haustiere.

Herausgegeben

von

Prof. Dr. E. Joest,
Obermedizinalrat und Direktor des Patholog. Instituts der Kgl. Tierärztl. Hochschule zu Dresden,

Prof. Dr. R. v. Ostertag,
Geh. Regierungsrat und Direktor der Veterinär-Abteilung des Kaiserl. Gesundheitsamts zu Berlin,

Sir Dr. A. Theiler,
Direktor der Tierärztlichen Forschungsinstitute der Südafrikanischen Union zu Pretoria,

Prof. Dr. K. Wolffhügel,
Direktor des Patholog. und Parasitolog. Instituts der Tierärztl Hochschule zu Montevideo.

Achtzehnter Band. — 2. Heft.



Berlin 1916.
Verlagsbuchhandlung von Richard Schoetz
Wilhelmstraße 10.

(Ausgegeben am 20. November 1916).

Die „Zeitschrift für Infektionskrankheiten, parasitäre Krankheiten und Hygiene der Haustiere“ erscheint in zwanglosen Heften von wechselndem Umfang. Mindestens dreißig Druckbogen bilden einen Band. Tafeln werden nach Bedarf beigegeben. Der Preis für den Band beträgt 20 Mk. (Einzelne Hefte werden nicht abgegeben.)

Beiträge werden mit 40 Mk. für den Druckbogen entschädigt. Außerdem werden den Herren Verfassern von Originalarbeiten 25 Sonderabdrücke unentgeltlich zur Verfügung gestellt. Eine größere Zahl von Sonderabdrücken wird in der Regel nicht angefertigt.

Alle Manuskripte, Korrekturen, Rezensionsexemplare und redaktionellen Anfragen sind zu senden an

Obermedizinalrat Prof. Dr. E. Joest in Dresden-A.,
Tittmannstr. 25.

Die zu Abbildungen bestimmten Zeichnungen werden auf besonderen vom Manuskript getrennten Blättern erbeten.

Inhalt.

Die Fortsetzung der Arbeit Pfeilers folgt im 3. Heft.



(Aus dem Veterinär-pathologischen Institut der Universität Zürich. Direktor: Professor Dr. W. Frei.)

Zur Lehre von der innern Desinfektion.

Von

Walter Frei und **Johann Mittelholzer.**

(Eingegangen am 5. April 1916.)

Einleitung.

Bei der Heilung von Infektionskrankheiten kann man verschiedene Wege einschlagen:

1. Man überläßt die Heilung der Natur und versucht dieselbe mehr oder weniger zu unterstützen.
2. Man behandelt symptomatisch, das heißt, man versucht durch gewisse Eingriffe die Symptome der Krankheit zu beseitigen.
3. Man behandelt ätiologisch. Man versucht die Krankheitsursachen abzustellen.

Letzteres kann man nun auf direktem oder indirektem Wege erreichen und zwar:

a) Die Infektionserreger werden im lebenden Tier getötet durch Substanzen, welche man demselben einverleibt hat. Diese bakteriziden Substanzen sind entweder spezifische Antikörper — Serotherapie — oder sie sind Desinfektionsmittel. Bekanntlich nennt man die letztere Art der Behandlung Chemotherapie.

Natürlich könnte man unter dieser Bezeichnung im weitesten Sinne überhaupt jede Behandlung von Krankheiten mit Chemikalien verstehen.

b) Man unterstützt den Organismus im Kampfe gegen die Mikroorganismen auf besondere, spezifische Art und Weise, indem



man ihn z. B. durch Injektion gewisser Substanzen zur Antikörperproduktion anregt. Diese zur Injektion verwandten Substanzen können sein:

α) Vollvirulente Mikroorganismen, abgetötete Bakterien, Bakterienprodukte, Vaccine. Wir bezeichnen dies als „active therapeutische Immunisierung" z. B. Vaccination.

β) Substanzen bekannter chemischer Konstitution, durch die wir eine Steigerung der Antikörperproduktion und anderer Abwehrfunktionen erzielen.

Höchstwahrscheinlich sind chemotherapeutische Wirkung und Beeinflussung der Abwehrvorrichtungen nie von einander ganz zu trennen. Wir werden daher in jedem Fall bei der innern Desinfektion neben der eigentlichen gewollten, direkten mikrobiziden Wirkung des einverleibten Arzneimittels, in geringerem oder größerem Grade, eine Beeinflussung der Abwehrtätigkeit des Organismus, in negativem oder positivem Sinne erwarten müssen. Anderseits ist wohl nicht daran zu zweifeln, daß z. B. bei Injektion von Sublimat, mit welchem man lediglich die Antikörperproduktion des Organismus anregen will, bei einer gewissen Menge gleichzeitig auch eine innere Desinfektion eintritt, mindestens im Sinne einer Entwicklungshemmung. Ob z. B. die mit ordentlichem Erfolg angewandten subkutanen Injektionen von Phenol bei infektiösem Abortus der Rinder allein auf ihrer inneren Desinfektion beruhen, wäre doch wohl etwas zu bezweifeln, wenn wir die gewaltige Verdünnung in Betracht ziehen die im Tierkörper entsteht und damit die relativ schon geringe Desinfektionskraft des Phenols im Wasser vergleichen, welche im Serum noch ganz wesentlich herabgesetzt wird. Wir verwenden bei obgenannter Krankheit subkutane Injektionen von 20 ccm 2½% Phenollösung in Intervallen von 14 Tagen. In dieser Injektionsmenge wäre mithin 0,5 g Acid. carbolic. Nehmen wir das Gewicht des Rindes auf 500 kg, so wäre das Phenol im Tier in einer Verdünnung von 1 : 1000000, in welcher Konzentration Phenol in Wasser wie Serum unwirksam ist. Bei den in der Praxis erzielten Erfolgen müssen wir wohl zum größten Teil die günstig beeinflußten Antikörper verantwortlich machen.

Wie relativ gering das Desinfektionsvermögen des Phenols bereits in Wasser ist, zeigt folgender Versuch:



Technik: Zu beiden Versuchen Verdünnungen hergestellt je 5 ccm, dazu 0,2 ccm Kolibazillen — Emulsion einer 15 Std. alten Agarkultur. Davon in genannten Zeitabständen je eine Normalöse dieser Emulsion auf 10 ccm Bouillon verimpft.

Tabelle Nr. 1 (Wasser).

Substanz Phenol	%	Zeit 30′	60′	2 h	4 h	6 h	9 h	12 h	24 h	36 h	48 h	72 h	96 h
	1,0	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,5	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
	0,3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
	0,2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
	0,1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kontrolle Wasser		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle Nr. 2 (Serum).

Substanz Phenol	%	Zeit 30′	60′	2 h	4 h	6 h	9 h	12 h	24 h	36 h	48 h	72 h	96 h	Eiweiß-Veränderg.
	1,0	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	stark großflockiger Niederschlag
	0,5	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	wenig feiner Niederschlag
	0,3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	keine sichtbar
	0,2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	do.
	0,1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	do.
Kontrolle Serum		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

Wie groß die Abnahme des Desinfektionsvermögens von Phenol in Serum ist, zeigt Tabelle Nr. 2. Aus diesem Versuch ersehen wir ferner noch die makroskopisch sichtbaren Eiweißveränderungen.

Das im Tierkörper tatsächlich noch Wirkung des Phenols in bedeutend größerer Verdünnung zu Tage tritt, zeigen die Versuche in Tabellen Nr. 3—6.

Wir sehen sogar, daß die Verdünnung von 1 : 1000000 noch besser wirkt als diejenige von 1 : 10000. Hier ist also nicht die Höhe der Konzentration maßgebend, sondern sicher die schon erwähnte Begünstigung der Abwehrvorrichtungen.

Technik. Zu Tabelle 3—6: Sämtliche Versuchstiere werden am Rücken infiziert mit Milzbrandbazillen von einer 16 Stunden alten Agarkultur. 6 Stunden später erfolgt subkutane Desinfektion am Bauch mit einer 2,5% Phenollösung in den erwähnten Verdünnungen berechnet auf das Körpergewicht.

Tabelle Nr. 3.

Verdünnung 1 : 10 000.

Maus Nr.	tot nach	Kontrolle tot nach
1	20 Std.	21 Std.
2	28 „	
3	28 „	
4	30 „	
5	36 „	
6	60 „	

Tabelle Nr. 4.

Verdünnung 1 : 1 000 000.

Maus Nr.	tot nach	Kontrolle tot nach
7	23 Std.	20 Std.
8	32 „	
9	32 „	
10	45 „	
11	48 „	
12	54 „	

Tabelle Nr. 5.

Verdünnung 1 : 10 000.

Kaninchen Nr.	tot nach	Kontrolle tot nach
1	2,5 Tagen	2,5 Tagen
2	6 „	

Tabelle Nr. 6.

Verdünnung 1 : 1 000 000.

Kaninchen Nr.	tot nach	Kontrolle tot nach
3	6 Tagen	2 Tagen
4	11 „	



Es sei aber hier bemerkt, daß die Chemoterapie sich nicht nur mit dem desinfektorischen Effekt, der in Frage kommenden Substanzen zu befassen hat. Es wird in Zukunft mehr als bisher noch ihre Aufgabe sein, auch der Einwirkung der Gifte auf die Abwehrfähigkeit des infizierten Organismus und nicht nur der bloßen Konstatierung von auffälligen klinischen Vergiftungssypmtomen, sogenannten Nebenwirkungen, die volle Aufmerksamkeit zu schenken. Vor allen Dingen ist systematisch der Einfluß verschiedenster chemischer Verbindungen auf die Abwehrfähigkeit des Organismus zu untersuchen. Diese experimentellen Grundlagen fehlen uns heute noch vollständig.

Das ideale innere Desinfiziens wird also einerseits stark mikrobizid wirksam sein, anderseits die Abwehrvorrichtungen des Organismus stimulieren; während andere, auch stark desinfizierende Mittel durch Schädigung der natürlichen Abwehrvorrichtungen des Organismus bedeutend von ihrem Wert einbüßen können.

Unter Desinfektion verstehen wir Zelltötung, also Protoplasmaschädigung. Soviel wir heute wenigstens bei den Bakterien wissen, besteht diese speziell in Änderungen des Kolloidzustandes (Koagulation, Quellung) z. T. auch chemischen Änderungen des Protoplasmas. Da die Zellen des Makroorganismus mit den Infektionserregern schließlich zum Mindesten den kolloiden Aufbau und qualitativ die chemische Zusammensetzung nach Stoffgruppen gemeinsam haben, sind die Desinfektionsmittel als Protoplasmagifte natürlich auch Gifte für den Makroorganismus. Es bestehen nun allerdings ziemlich große Verschiedenheiten der Empfindlichkeit, einmal zwischen den Zellen des Makroorganismus unter sich, zweitens in der Empfindlichkeit des Makroorganismus und der Infektionserreger, drittens in der Empfindlichkeit von verschiedenen Arten von Infektionserregern gegenüber ein und demselben Gifte. Für die innere Desinfektion wählt man demnach Substanzen aus, deren Giftigkeit für die Krankheitserreger die Giftigkeit für den infizierten Organismus möglichst weit übertrifft.

Da nun eine Substanz nur dann giftig wirken kann, wenn sie von den Zellen gebunden wird (wie Ehrlich sagt: Corpora non agunt, nisi fixata), so wählt man für die Chemotherapie nur Medikamente, die sich durch möglichst geringe Organotropie und möglichst große Parasitotropie auszeichnen. Unter den zwei zuletzt genannten Eigenschaften verstehen wir möglichst große



Affinitäten oder Fixationsbestrebungen gegenüber den Parasiten und möglichst geringe Affinitäten zu Organzellen.

Das Postulat nach geringer Organotropie ist nicht nur auf die Körperzellen allein anzuwenden; denn nicht nur diese können vergiftet werden, sondern auch die Zwischensubstanzen, insbesondere auch die Flüssigkeiten des Organismus z. B. Blutplasma. Daher ist der Begriff der Organotropie von Medikamenten auch auf letztere, insbesondere auf das Blut auszudehnen.

Die Bezeichnungen Organotropie und Parasitotropie haben wir hier als Ausdruck für Affinitäten im weitesten Sinne chemischer oder physikalischer Natur gebraucht; denn es gibt, wie später auseinander gesetzt werden soll, noch andere Möglichkeiten der Bindung eines Giftes an die Zellen als nur chemische.

Es kommt nun bei der Chemotherapie darauf an, daß die vollständig sterilisierende Dosis möglichst weit unter der „Dosis tolerata“ für den infizierten Organismus gelegen sei, daß also auch dabei pro Parasit noch eine für ihn letale Dosis abfalle. Denn so viel ist sicher: Das Gift konzentriert sich nicht ausschließlich auf den Parasiten, sondern es findet eine Verteilung desselben auf die Zellen und Flüssigkeiten des Wirtes und die Parasiten statt.

Der Verteilungskoeffizient, das ist das Verhältnis der Giftkonzentration in den Körperbestandteilen zur Giftkonzentration in den Parasiten, muß mithin möglichst klein sein. Wenn es also gelänge, diesen Verteilungskoeffizienten schon extra corpus zu bestimmen, könnte man sich das Tierexperiment ersparen. Dies allerdings nur unter der Voraussetzung, daß die Löslichkeit des Medikamentes in den Körperbestandteilen einerseits, in den Parasiten andererseits allein oder hauptsächlich der Verteilung auf Wirt und Parasiten zu Grunde liege, was jedoch nicht wahrscheinlich ist (vergleiche später). Doch kommt der Löslichkeit, bzw. den Lösungsaffinitäten sicher eine gewisse Bedeutung zu.

Bei der innerlichen Anwendung von Desinfektionsmitteln ist es offenbar nicht gleichgültig, mit welchen Organen das Gift zuerst in Berührung kommt. Die Affinität der verschiedenen Organe wird eine verschiedene sein. Wenn also ein subkutan appliziertes Gift im subkutanen Bindegewebe große Affinitäten vorfindet, so wird ein großer Teil desselben schon dort fixiert werden und für die weitere Wirkung verloren sein. Wenn ein



intravaskulär einverleibtes Mittel mit großer Lebhaftigkeit von den Kolloiden des Blutplasmas und den zelligen Elementen des Blutes aufgenommen wird, so werden also vor allen Dingen Plasma und Blutkörperchen vergiftet werden. Es ist nun allerdings nicht gesagt, daß eine mit großer Begierde Gift anziehende Körperzelle auch eine große Empfindlichkeit für dasselbe haben müsse. Sicher aber muß der Vergiftung die Verankerung des Giftes vorangehen.

Nach diesen Ueberlegungen würden als allgemeine Richtlinien für die Chemotherapie von Infektionskrankheiten gelten,

1. das Desinfektionsmittel möglichst an den Stellen großer Parasitenansammlung zu applizieren;
2. ein Desinfektionsmittel zu wählen, mit möglichst großer bakterizider Kraft und geringer Affinität zu den betreffenden Organen.

Es wäre also vor allen Dingen die Aufnahmefähigkeit der verschiedenen Tierorgane für Desinfektionsmittel verglichen mit der Desinfektionskraft derselben zu untersuchen. Die Chemotherapie bei bakteriellen Infektionen unserer Haustiere wird also in Zukunft aus der großen Zahl der vorhandenen, bereits auf bakterizides Vermögen genau untersuchten Desinfektionsmittel diejenigen Substanzen auszusuchen haben, die stark bakterizid wirken und möglichst wenig organgiftig sind. Außerdem aber muß die Giftigkeit derselben für jedes Organ bestimmt werden, zusammen mit der Bakteriengiftigkeit.

Wenn also beispielsweise eine Septikämie chemotherapeutisch behandelt werden soll, so wird man dazu Substanzen auswählen, welche das Blutplasma chemisch und in seinem Kolloidzustand möglichst unverändert lassen und außerdem nicht hämolytisch wirken. Diese Mittel sind dann intravaskulär zu applizieren.

Zur Illustration der verschiedenen Giftempfindlichkeit einzelner Organe sei nur auf die Arzneimittel hingewiesen. Diese wirken im Allgemeinen nicht gleich, sondern ganz verschieden auf die verschiedenen Organe. Bekanntlich unterscheidet man Nervengifte, Blutgifte, Herzgifte, Stoffwechselgifte usw. Im Gegensatz hierzu sind unsere gewöhnlichen Desinfektionsmittel allgemeine Protoplasmagifte. Sie wirken tatsächlich auch nahezu auf alle Organe mehr oder weniger giftig. Wenn man Schwermetallsalze, Phenole oder Kresole, Formaldehyd oder Alkohol subkutan injiziert oder in den Darm einführt, oder an irgend einer Stelle in den

Organismus einbrigt, wirken sie lokal giftig. Außerdem wirken einige von ihnen noch besonders auf das Nervensystem ein.

Eine Substanz, die Bakterienprotoplasma, also eine primitive Zelle schädigt, ist auch im Stande, die weit höher differenzierte Organzelle von Säugetieren zu schädigen. Man kann nun annehmen, daß die Desinfektionsmittel in der Bakterienzelle und in der höheren Zelle die primitivste Zellstruktur angreifen, während die oben erwähnten Organgifte nur die substanziellen Grundlagen der spezifischen, typischen Zellfunktionen stören. Das Primitive von der Zelle wird dann unangetastet gelassen. Es ist zwar anzunehmen, daß auch die primitiven Zellfunktionen der höheren Zelle leichter zu beeinflußen und zu schädigen sind, als bei den Bakterien.

Nach diesen Auseinandersetzungen scheint die Auffindung einer hoch bakteriengiftigen und einer wenig oder gar nicht organgiftigen Substanz äußerst schwierig. Es müßte dies eine Substanz sein, welche der Bakterienzelle beikommt, nicht durch Angriff auf das Primitive, sondern durch Vernichtung des Differenzierten in derselben, des für sie Charakteristischen.

Daß es aber trotz alledem Stoffe gibt, die nur Bakterienzellen schädigen, zeigt die Existenz von Bakterizidinen. Es gibt also offenbar etwas in der Bakterienzelle, daß nur sie besitzt und das für sie lebenswichtig ist, dessen Vernichtung ihren Tod bedeuten muß. Allerdings scheint gerade dieses Beispiel der spezifischen Antikörper darauf hinzuweisen, daß wir nicht erwarten können, eine für alle Bakterienarten nur bakterizid, nicht aber organgiftige Substanz zu finden. Es muß daher auch in dieser Richtung unser Bestreben sein, bakterienartspezifische innere Desinfektionsmittel herzustellen. Dieser Satz erhält eine gewisse Stütze durch die Wirksamkeit der bis jetzt bekannten chemotherapeutischen Substanzen: Chinin ist ein Spezifikum gegen Malaria, die aromatischen Arsenverbindungen wirken spezifisch gegen Trypanosomen-Erkrankungen und Spirillosen, Äthylhydrokuprein ist besonders gegen Pneumokokken, Quecksilber gegen Lues und Jod gegen Aktinomykose wirksam.

Außerdem haben im Weiteren die Erfahrungen gezeigt, daß viele im Glase als hochmikrobizid bekannten Desinfektionsmittel chemoterapeutisch sehr wenig, oder gar nicht wirksam sind. Sie sind eben allgemeine Protoplasmagifte. Somit ist praktisch, wie



theoretisch von der Behandlung von Infektionskrankheiten mit unseren gewöhnlichen Desinfektionsmitteln sehr wenig zu erwarten. Ob die von Bechhold[1]) entdeckten sogenannten halbspezifischen Desinfektionsmittel, (Halogen β-Naphtole), chemoterapeutisch wirksam sind, ist uns nicht bekannt. Hierher könnten auch die Farbstoffe, Brillantgrün und Malachitgrün, die besonders auf Kolibazillen, nicht aber auf Typhuserreger entwicklungshemmend wirken, gezählt werden.

Um systematisch in dieser Richtung weiter zu gehen, müßten die Ursachen der Halbspezifität dieser Substanzen, die natürlich in den besonderen chemischen und physikalischen Eigenschaften des Desinfiziens und der Bakterien zu finden sind, genau untersucht werden.

Wir haben uns bei unseren Untersuchungen auf die nächsten Abkömmlinge des Benzols beschränkt und diese Chemikalien im Glas gegen Koli- und im Tier gegen Milzbrandbazillen versucht. Es müßte nun von diesen verschiedenen Substanzen die Blutplasma-, bzw. Serum- und Blutkörperchengiftigkeit bestimmt und damit ihre bakterizide Fähigkeit verglichen werden.

Die Giftaufnahme durch Zellen und die Veränderung von Kolloiden durch Gifte steht in engem Zusammenhange mit der Oberflächenspannung der Giftlösung und der Beeinflussung dieser Oberflächenspannung einerseits, andererseits mit der Beeinflussung der Oberflächenspannung des Serums (Traube). Aus diesen Gründen nehmen die Messungen der Oberflächenspannung, der in Betracht kommenden Flüssigkeiten bei unsern Experimenten einen größeren Raum ein. Selbstverständlich wird bei der Vermischung eines Giftes mit Serum oder Plasma nicht nur die Oberflächenspannung des Systems mehr oder weniger geändert, sondern im Zusammenhang mit der Änderung der inneren Struktur des Kolloidsystems werden auch noch andere physikalische Eigenschaften, z. B. optisches Verhalten und Viskosität geändert. Auf das optische Verhalten wurde, soweit es sich okular konstatieren ließ, Acht gegeben. Hingegen wurde von einer Bestimmung der Viskosität abgesehen. Die Messung dieser Größe erscheint uns absolut nicht unwichtig, im Gegenteil, Viskositätsmessungen sind

[1]) Bechhold, Zeitschft. f. Hyg. Bd. 64, pag. 113.
Bechhold, Münch. med. Wochenschft. 1914, Nr. 37, pag. 1929.



geeignet, viele Aufschlüsse über Kolloide und Kolloidveränderungen zu geben. Aus äußeren Gründen mußten wir uns in der Bearbeitung des Stoffes eine gewisse Beschränkung auferlegen und konnten die Versuche nicht so zahlreich nach jeder Richtung durchführen, wie es ursprüglich beabsichtigt war. Bei dieser Gelegenheit möchten wir auf dieses noch wenig gepflegte aber wichtige Auskünfte verheißende Arbeitsfeld hingewiesen haben.

Schicksal des Medikamentes im weitern Sinn. Verteilung des Medikamentes auf Parasit und Körper.

Das zum Zweck der innern Desinfektion einverleibte Medikament muß, wenn es direkt wirken soll, jedenfalls an die zu vergiftenden Zellen, das sind die Parasiten, herangelangen. Die Erfahrung hat aber gezeigt, daß nur ein verhältnismäßig kleiner Teil hierfür in Betracht kommt. Ein anderer, größerer Teil dagegen, wird von den Bestandteilen des Wirtes aufgenommen. Das will sagen: das Medikament verteilt sich auf Wirt und Parasit. Zu den wichtigsten Problemen der Chemotherapie gehört jedenfalls die Erforschung der Gesetze, welche dieser Verteilung zu Grunde liegen. Von weiterer Wichtigkeit ist die Kenntnis der Kräfte, welche von den Parasiten einerseits und von den Substanzen des Wirtsorganismus andererseits auf das Medikament einwirken und es an das respektive Substrat binden.

Diese Gesetze bzw. Kräfte sind heute noch vollständig unbekannt; trotzdem es für die Praxis von eminenter Bedeutung wäre, von einem Medikament von vorne herein sagen zu können, ob es von den Parasiten oder von den Körperzellen mit größerer Affinität angezogen wird. Ehrlich macht zur Erklärung der Verteilung die Annahme, daß chemische Kräfte für die Verteilung des Medikamentes auf Parasiten und Körperzellen verantwortlich zu machen sind (Parasitotropie, Organotropie). Wenn wir aber im Auge behalten, daß bei der Verteilung einverleibter Medikamente auf zwei Zellarten oder Medien außer chemischen Affinitäten auch noch die Gesetze der Löslichkeit, der Adsorption und andere physikalisch-chemische Gesetze in Betracht kommen, so müssen wir solche Möglichkeiten auch für den lebendigen Organismus zugeben. Dies wenigstens so lange, als die Vorherrschaft der chemischen Affinitäten nicht strikte bewiesen ist. Die Möglichkeit der Anwendung physikalisch-chemischer Gesetze müßte zum



Mindesten aus heuristischen Gründen Berechtigung haben. Das um so mehr, als die physikalisch-chemischen Gesichtspunkte sich allgemein in der Biologie und auch in der Lehre von der Vergiftung der Zellen in der Forschung der letzten Jahre als sehr fruchtbar erwiesen haben.

Der Mechanismus der Parasitentötung.

Die Situation bei der Parasitentötung ist folgende: In den Körperflüssigkeiten als Medium liegen die Parasiten; andererseits bespült dieses Medium auch die Körperzellen (siehe voriges Kapitel). Ein Bruchteil des irgendwo applizierten Giftes durchsetzt auch dieses flüssige Medium und muß von diesem aus an die Parasiten gelangen. Das System wäre also eine Giftlösung in einem komplizierten kolloidalen Medium, in dem die zu vergiftenden Zellen eingebettet sind. Das Medikament ist in dem Medium entweder kristalloid oder kolloid gelöst. Medikament und Organismus können sich gegenseitig chemisch und physikalisch beeinflussen (siehe Kapitel Einfluß des Giftes auf den Körper; Einfluß des Körpers auf das Gift). Die molekulären oder kolloiden Teilchen müssen auf irgend eine Weise an die Parasiten heran gelangen. Sie haben also einen kürzeren oder längeren Weg mittels Diffusion durch das Medium hindurch zurückzulegen. Auf diesem Wege nun werden sie gewisse Widerstände von Seiten des Mediums zu überwinden haben. Zur erfolgreichen Beeinflussung der Parasitenzellen, d. h. zur Entwicklungshemmung bzw. vollständigen Abtötung muß eine gewisse minimale Giftkonzentration in oder an der Zelle vorhanden sein. Die Erreichung dieser zellulären Letalkonzentration (des Schwellenwertes) wird abhängig sein von den Gesetzen der Verteilung des Giftes auf Medium und Zellen, also von Lösungs-, Adsorptions- und chemischen Affinitäten; ferner von der primären absoluten Giftkonzentration im Medium. Man kann sich diese Letztere so gering denken, daß der für die Parasiten abfallende Giftanteil nicht mehr zu dem beabsichtigten Effekt ausreicht. Aufwärtsgehend gelangen wir dann zu Mengen, bei denen der Anteil des Parasiten zu seiner Entwicklungshemmung und schließlich bei noch größeren Quantitäten zur Totalabtötung genügt. Höchstwahrscheinlich wird die Letalkonzentration an den Parasiten um so schneller erreicht, je größer die applizierte absolute Giftmenge. Denn die Diffusion des Giftes von Orten höherer

Konzentration zu Orten niederer Konzentration, das ist also von dem Medium, wo es zuerst vorhanden ist, an die Parasiten (und Körperzellen) ist um so größer, je größer die Konzentrationsdifferenz.

Wenn auch in letzter Linie das Gift im Parasiten chemisch gebunden werden sollte, so bilden doch physikalische Prozesse (Diffusion, Anreicherung an der Oberfläche, Lösungsprozesse, Adsorption) die Einleitung dazu. Darum werden auch alle Faktoren, welche den zeitlichen Verlauf dieser Prozesse beeinflussen, auch auf die Geschwindigkeit der Parasitentötung resp. auf das Zustandekommen derselben überhaupt eine Einwirkung haben.

Die morphologischen Veränderungen am Blepharoplast und Kern von Trypanosomen zeigen, daß gewisse Gifte bis in das Innerste der Zelle einzudringen vermögen.

Das eiweißhaltige kolloide Medium, wie es durch die Körperflüssigkeiten repräsentiert wird, übt eine deutliche Hemmung auf die Zelltötung aus.[1]) Im Vergleich mit Wasser geht hier die Desinfektion viel langsamer vor sich, und die erforderlichen Giftkonzentrationen müssen meistens bedeutend höher sein, als in einem rein wässerigen Medium. Hieraus geht hervor, daß zur Desinfektion im Organismus bei den direkt (d. h. bei den nicht erst nach der Zersetzung) wirkenden Chemikalien eine höhere Konzentration notwendig ist als im Glase. Die Hemmung durch die Körperflüssigkeiten ist zurückzuführen einmal auf die Schwierigkeit der Diffusion des Giftes durch das Eiweiß-Kolloidsystem, zum andern auf Adsorptionsvorgänge zwischen Bestandteilen der Körperflüssigkeit und dem Medikament. Kolloide hemmen die Diffusion überhaupt. Von den Körperflüssigkeiten sind es besonders die darin enthaltenen Eiweißkörper, die Medikamente adsorbieren.

Die folgenden Experimente illustrieren diese, übrigens bekannten, Tatsachen.

Technik zu den Tabellen Nr 7 bis Nr. 11. Von den angegebenen Konzentrationen je 5,0 ccm hergestellt; dazu 0,2 ccm Kolibazillen-Emulsion einer 24 stündigen Agarkultur; davon 1 Öse auf je 10 ccm Bouillon in den angegebenen Zeitabständen.

[1]) Sofern es nicht aus dem Gift durch chemische Umwandlung eine hochparasitizide Substanz bildet oder sofern nicht die Antikörper mit dem Gift eine stark wirksame Kombination ergeben.

Tabelle Nr. 7.

Substanzen	%	15′	30′	60′	90′	2,5h	5 h	7 h	9 h	12h	24h	36h	48h	60h
Einzelkomponenten. a) In Wasser.														
Chinon löst sich ohne Rest und Niederschlag, färbt sich gelb . . .	0,1	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Benzaldehyd gut gelöst	0,1	+	+	+	–	-	–	–	–	–	–	–	–	–
Hydrochinon löst sich langsam	0,1	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–
Terpineol löst sich langsam und mangelhaft .	0,1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kontrolle: Wasser . .		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
b) In Serum.														
Chinon löst sich ganz, Eiweiß wird syrupdick	0,5	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Benzaldehyd gut gelöst, ohne Niederschlag . .	0,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–
Hydrochinon gut gelöst, färbt sich braun, kein Niederschlag	0,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–
Terpineol mangelhaft gelöst, etwas Trübung .	0,5	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Kontrolle: Serum . . .		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle Nr. 8.

Kombinationen in Wasser.

Substanzen	15′	30′	60′	90′	2,5h	5 h	7 h	9 h	12h	24h	36h	48h	60h
Benzaldehyd + Chinon aa, Endkonzentration = 0,2 % gut gelöst	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Terpineol + Chinon aa, Endkonzentration = 0,2 % gut gelöst	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Hydrochinon + Chinon aa, Endkonzentration = 0,2 % gut gelöst	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Hydrochinon + Benzaldehyd aa, Endkonzentration = 0,2 % gut gelöst	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–
Hydrochinon + Terpineol aa, Endkonzentration = 0,2 % gut gelöst	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	..
Benzaldehyd + Terpineol aa, Endkonzentration = 0,2 % gut gelöst	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–
Kontrolle: Wasser	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle Nr. 9.

Kombinationen in Serum.

Substanzen	15′	30′	60′	90′	2,5h	5h	7h	9h	12h	24h	36h	48h	60h
Benzaldehyd + Chinon $\overline{aa}$, Endkonzentrat 1,0 % . .	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Terpineol + Chinon $\overline{aa}$, Endkonzentrat 1,0 %	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hydrochinon + Chinon $\overline{aa}$, Endkonzentrat 1,0 % . .	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
Hydrochinon + Benzaldehyd $\overline{aa}$, Endkonzentrat 1,0 % .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
Hydrochinon + Terpineol $\overline{aa}$, Endkonzentrat 1,0 % . .	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—
Benzaldehyd + Terpineol $\overline{aa}$, Endkonzentrat 1,0 % . .	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
Kontrolle: Serum	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Alle haben sich gut gelöst und keine Niederschläge gebildet.

Aus diesen Tabellen ist ersichtlich, daß einige der von uns angewandten Desinfektionsmittel den kolloiden Zustand des Eiweißmediums ganz bedeutend verändern. Gleichzeitig übt das Serum eine bedeutende Hemmungswirkung aus, die aber bei den verschiedenen Substanzen recht verschieden ist. Desgleichen ersehen wir aus diesen Versuchen die Wirkung der Einzelkomponenten, verglichen mit der Kombination der Substanzen. Es zeigt sich die später noch zu besprechende Wirkung, wenn zwei Medikamente zugleich wirken (siehe Kap. Kombinationen). Die Konzentrationsreihe des Benzaldehyds zeigt uns, daß mit zunehmender Konzentration auch die Oberflächenspannung desselben zunimmt, und zwar am Anfang sehr stark. Von einer gewissen niedrigen Konzentration an sinkt die Desinfektionskraft mit abnehmender Konzentration sehr rasch, während die Änderung der Oberflächenspannungen in diesem Bereiche sehr geringfügig sind. Die gleichen Veränderungen der Oberflächenspannung des Benzaldehyds sehen wir auch im Serum. Die Desinfektion tritt hier allerdings später ein, hat jedoch die gleiche Reihenfolge wie im Wasser (Tabelle 10 und 11).

Aus weiter unten angeführten Versuchen geht auch hervor, daß der Grad und die Art der Änderung des Mediums abhängig sind von der Geschwindigkeit der Mischung. Die Zelltötung wird hierdurch ebenfalls beeinflußt, indem die Diffusion in einem ver-



Tabelle Nr. 10.

Konzentrationsreihe: a) in Wasser.

Substanz	%	Tropfenzahl	15′	30′	45′	60′	90′	2 h	3 h	5 h	7 h	9 h
Benzaldehyd	1,0	24,59	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,5	20,67	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,2	19,59	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,1	18,96	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,05	18,70	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
	0,02	17,77	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
	0,01	17,61	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kontrolle Wasser		17,21	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle Nr. 11.

b) in Serum.

Substanz	%	Eiweiß-Änderung	Tropfenzahl	15′	30′	45′	60′	90′	2 h	3 h	5 h	7 h	9 h
Benzaldehyd	1,0	deutliche Trübung Niederschlag	27,16	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,5	etwas Niederschlag	24,05	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
	0,2	keine	21,98	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0,1	„	20,10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0,05	„	19,50	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0,02	„	19,42	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0,01	„	19,36	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kontrolle Serum			19,21	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

schieden beschaffenen Medium verschieden geschwind verläuft. Je nach der Geschwindigkeit der Mischung ist der von dem Medium fixierte Giftanteil verschieden groß. Für die Praxis bedeutet das, daß es bei intravenöser Einverleibung eines Medikamentes nicht ganz gleichgültig ist, ob langsam oder schnell injiziert wird.

Für die eigentliche Bindung des Medikamentes an die Parasiten können neben chemischen noch Lösungs- und Adsorptionsaffinitäten in Betracht kommen. Ein Gift wird sich in um so größerer Konzentration in den Parasiten anreichern, je besser es

in den Bestandteilen desselben gelöst ist, oder je vehementer es adsorbiert wird. Im Vergleich mit ähnlichen Attraktionen des Mediums wird für das Eindringen des Giftes in die zu vergiftende Zelle die Diffusionsfähigkeit desselben im Protoplasma von Bedeutung sein. Es werden daher die leicht diffundierbaren kristalloiden Gifte lebhafter diffundieren, als kolloide, schlecht diffusible Substanzen. Dies wieder hat zur Folge, daß erstere die Zellen schneller abtöten und mithin auch als giftiger imponieren. Unter kolloiden Medikamenten wird wieder ein Unterschied bestehen mit Bezug auf ihre Diffusibilität und Giftigkeit. Kolloide mit geringer Teilchengröße diffundieren schneller und sind infolge dessen auch giftiger. Der Zustand des Giftes als kristalloide Lösung oder als Kolloid bedingt seine Giftigkeit mit.[1])

Es ist also ein weiteres Problem der Chemotherapie, Substanzen auszuwählen, die von den Parasitenzellen besser adsorbiert werden, als von den Körperflüssigkeiten oder Körperzellen, die in den Parasiten löslicher sind, als in den Körperbestandteilen, die in den Parasitenzellen besser diffundieren, als in den Körperzellen und die schließlich in ersteren größere chemische Affinitäten finden, als in den Zellen des Organismus.

Sind die Elemente des Medikamentes mit einer elektrischen Ladung ausgestattet, also Ionen oder Kolloidteilchen, so wird unter Umständen auch die elektrische Ladung der Bestandteile des Parasiten eine Aufnahme des Medikamentes im Falle einer entgegengesetzten Ladung begünstigen. Positiv geladene Medikamente bzw. Kationen würden durch negativ geladene Bestandteile des Parasiten angezogen und fixiert, und umgekehrt. Hingegen haben Färbeversuche mit verschiedenen tierischen wie pflanzlichen Zellen gezeigt, daß die Basizität resp. Azidität für Farbstoffe (also Fremdkörper oder Giftaufnahme) gar nicht in Betracht kommen, indem saure Bestandteile der Zellen auch saure Farbstoffe aufnehmen können.[2]) Es gibt eben noch andere Affinitäten als elektrische und chemische.

---

[1]) Bei der vitalen Färbung kommt es weniger auf die Löslichkeit und den sauren oder basischen Charakter eines Farbstoffes, als auf die Diffusionsfähigkeit an. Leicht lösliche Stoffe können trotzdem unter Umständen nicht gut vital färben, weil sie langsam diffundieren. Vergleiche Ruhland, Kolloid-Zeitschrift Bd. 14, 1914, pag. 46.

[2]) Vergleiche Höber, Physik. Chemie der Zelle und Gewebe, Kapitel „Vitale Färbung." 4. Aufl. pag. 426.



Eine weitere wichtige Rolle in der Giftaufnahme von Seiten der Zelle im Allgemeinen und der Parasitenzelle im Speziellen spielt die Permeabilität der äußeren Zellschicht und des Protoplasmas. Eine Substanz, für die diese Schicht impermeabel ist, wird natürlich die Zelle viel weniger beeinflussen (höchstens osmotisch z. B. durch Plasmolyse), als die permeierende. Höchst wahrscheinlich spielen die Beeinflussungen dieser Permeabilität bei der Kombination von zwei Desinfektionsmittel eine Rolle.

Wenn das Medium, in diesem Falle also die Körperflüssigkeit, für die Geschwindigkeit der Parasitenabtötung, unter Umständen sogar für den chemoterapeutischen Effekt überhaupt von Bedeutung ist, so ist anzunehmen, daß die Veränderungen, welche dieses Medium im Verlaufe der parasitären Krankheiten erleidet, die innere Desinfektion ebenfalls verändern könne. Mit anderen Worten, der Erfolg bei der Verabreichung eines parasitiziden Agens kann ein anderer sein, wenn man dasselbe am Anfang einer Krankheit, oder auf der Höhe derselben appliziert (wenn die sonstigen Umstände identisch sind z. B. bei gleicher Temperatur und gleicher Parasitenzahl). Es ist doch zu bedenken, daß gerade im Verlauf von Protozoenblutkrankheiten die Zusammensetzung und die Eigenschaft der Blutflüssigkeit sich ganz erheblich ändern mit Bezug auf Leitfähigkeit, osmotische Konzentration, Viskosität, spezifisches Gewicht, als auch bezüglich der quantitativen und wohl auch der qualitativen Zusammensetzung. So wurde bei der Piroplasmose der Pferde eine Abnahme der innern Reibung, der Leitfähigkeit und des osmotischen Druckes des Serum beobachtet. Diese Änderungen deuten offenbar auf eine Abnahme der Konzentration der Elektrolyte und der Blutserum-Eiweißkörper hin.[1]) Solche Umstände würden für die Chemotherapie günstig sein, indem einerseits die Diffusion des Medikamentes durch die Blutflüssigkeit erleichtert, anderseits die Adsorption desselben an das Bluteiweiß (und wegen der Abnahme der Blutkörperchenzahl auch an die Blutkörperchen) vermindert würde. Von Stange und Kulewsky wird angegeben, daß Atoxyl bei Brustseuche am 4. bis 5. Tage günstiger wirke als am Anfang.

Bis jetzt war hauptsächlich von der Annäherung des Giftes an die zu vergiftenden Zellen und von den quantitaven Verhält-

---

[1]) Frei, Walter, Zeitschr. f. Inf.-Krankh. d. Haustiere Bd. 7, 1910, pag. 105.



nissen der Verteilung zwischen Parasitenzellen und Medium, sowie von den Gesetzen der Giftaufnahme überhaupt die Rede. Die nächste Frage ist nun die, nach dem Mechanismus der Vergiftung, also des Desinfektionsprozesses im engern Sinn. Hierüber wissen wir so wenig, wie über den Mechanismus des Zelltodes überhaupt. Die letzten Probleme der Desinfektion und Chemotherapie sind also identisch mit Problemen des Zelltodes und innig verbunden mit den Problemen des Zellebens.

Es sei uns aber unbenommen, einige Möglichkeiten anzudeuten. Der Tod der Parasitenzelle wird eintreten, wenn irreversible tiefgreifende physikalische Änderungen ihrer Kolloidstruktur oder ihres chemischen Aufbaues vorkommen. Demnach sind Substanzen, die tiefgreifend auf Kolloidstrukturen einwirken (Schwermetallionen, starke Säuren und Basen, Alkohol, Formaldehyd u. a.), sowie Chemikalien mit lebhaften chemischen Affinitäten (Oxydationsmittel, Halogene usw.), Zellgifte. Das Zelleben ist undenkbar ohne intrazelluläre Fermente. Demgemäß wird auch ein Fermentgift ein Zellgift sein (Blausäure).

Die erwähnten Substanzgruppen enthalten aber Protoplasmagifte schlechthin, die sowohl Parasiten, als auch Organzellen umbringen. Da nun die Zellen überhaupt, mit Bezug auf ihre qualitative chemische Zusammensetzung, die allergrößten Ähnlichkeiten aufweisen, dagegen hauptsächlich chemisch quantitativ und in ihrer physikalischen Struktur von einander abweichen, so ist anzunehmen, daß die innern Desinfektionsmittel, welche sich chemotherapeutisch als wirksam erwiesen haben, weniger mit chemischer, als Protoplamastruktur-Giftigkeit ausgestattet sein werden. Aber auch vom chemischen Standpunkte aus sind Differenzen des Protoplasmas, insbesondere der Eiweißkörper denkbar. Durch verschiedene Aneinanderreihung der Bausteine der Eiweißkörper, der Aminosäuren, können die mannigfaltigsten Eiweißkörper entstehen. So ist die Zahl der durch Kombination bis jetzt bekannten, 20 Aminosäuren möglichen Eiweißkörper praktisch eine unermeßliche, nämlich:

2 432 902 008 176 640 000 [1])

Es besteht also wohl die Möglichkeit, daß das Protoplasma der Parasiten mit Bezug auf die Chemie seiner Eiweißkörper, von den Körperzellen verschieden ist. Das würde bedeuten, daß von den

[1]) Abderhalden, Lehrbuch der physiolog. Chemie, 1914, 3. Auflage, pag. 316—361.



chemotherapeutisch wirksam sein sollenden Substanzen eine besondere Fähigkeit der Zerstörung der Parasiten-Eiweißkörper in chemischer Hinsicht zu verlangen sei, sie müssen Eiweißgifte sein. Wir wollen aber nicht unerwähnt lassen, daß eine sowohl kolloidphysikalische als auch chemische Änderung der Parasiten berücksichtigende Hypothese wohl am ehesten das Richtige treffen wird, daß aber Zelltod primär sowohl durch Änderung der Kolloidstruktur allein, als auch durch chemische Änderung allein verursacht werden kann.

Die Folgen des chemotherapeutischen Eingriffes für die Parasiten.

Diese können sein

1. Quantitativ vollständige oder teilweise Abtötung,
2. Entwicklungshemmung,
3. Änderungen der biologischen Eigenschaften,
4. morphologische Veränderungen.

Die Abtötung der Parasiten ist das ersehnte Ziel des chemotherapeutischen Eingriffes, und das Ideal ist die vollständige Abtötung aller Parasiten durch eine einmalige Applikation des Medikamentes (Therapia sterilisans magna). Für den Organismus ist es nicht gleichgültig, ob die Parasiten rasch, in kurzer Zeit sämtlich abgetötet werden, oder nach und nach. Die Leiber der toten Parasiten stellen immer noch Fremdkörper dar, deren der Organismus sich zu entledigen sucht. Es ist für den Organismus von Bedeutung, ob die in den toten Parasitenleibern enthaltenen Giftsubstanzen allmählig in den Blutkreislauf gelangen, oder plötzlich in verhältnismäßig großer Konzentration den Körper durchsetzen. Größere Mengen dieser Giftsubstanzen können schädlich wirken. Es wird also in denjenigen Zellen, wo außerordentlich zahlreich Parasiten im Organismus vorhanden sind, die Abtötung derselben etappenweise vorzunehmen sein (Ehrlich). In anderen, chronischen Fällen, wo die Parasiten durch das Medikament schwer zu erreichen sind, wird auch eine chronische Therapie angezeigt sein. Möglicherweise werden hier, mit Bezug auf die Beeinflussung der Parasiten ähnliche Gesetze gelten wie bei der Narkose mit verzettelter Dosis (Bürgi). Das will sagen, daß dieselbe Dosis eines Medikamentes in mehreren Portionen verabreicht stärker wirke, als wenn sie auf einmal gegeben wird. Auf die Chemo-



therapie übertragen, würde das bedeuten: Der chemotherapeutische Effekt, also die Giftaufnahme durch die Parasiten, ist um so größer, je häufiger dieselben Gelegenheit haben Gift aufzunehmen. Die oben genannten Parasitensubstanzen geben Veranlassung zur Antikörperbildung, wovon weiter unten noch die Rede sein wird.

Die Entwicklungshemmung der Parasiten durch den therapeutischen Eingriff stellt auch schon einen gewissen Erfolg dar. Es fragt sich nur, in welchem Moment der fortlaufenden Vermehrung der Parasiten der Eingriff stattfindet, d. h. wie viele Parasiten im Moment des Eingriffes vorhanden sind. Da aber die Lebensdauer der Parasiten eine kurze ist, so muß die Entwicklungshemmung schließlich auch zu einer Befreiung des Organismus von den Krankheitserregern oder deren Produkten führen. So wird durch ein bestimmtes Pyronin in Verdünnung von 1 : 20 000—60 000 im Glase anscheinend gar nichts geschädigt, indem an den Parasiten keine morphologischen Veränderungen wahrnehmbar sind. Injiziert man aber das Gemisch Chemikale plus Trypanosomenblut, so kommt keine Infektion zu stande. Ehrlich erklärt diese Erscheinung durch die Annahme, daß das Medikament in diesem Falle die mit der Vermehrung in Zusammenhang stehende Apparate schädigt, also offenbar in erster Linie den Kern. Uns scheint noch eine andere Erklärungsmöglichkeit Berechtigung zu haben. Wenn nach Injektion der Pyronin-Trypanosomen keine Infektion zu Stande kommt, so werden die Parasiten im Organismus jedenfalls abgetötet. Appliziert man die Trypanosomen ohne Pyronin, so kommt die Infektion zu Stande, m. a. W. Pyronin allein und der Organismus allein sind nicht im Stande die Trypanosomen abzutöten. Hingegen wirkt die Kombination Pyronin + Abwehrsubstanzen des Organismus trypanozid. Die eine Komponente, das Pyronin, wirkt zuerst ein, sensibilisiert also die Parasiten für den nachfolgenden Angriff der Körpersubstanzen. Dieses Experiment ist ein Analogon zu einer ganzen Reihe von bekannten Tatsachen aus der Desinfektion von Bakterien mit Giftkombinationen. Eine Komponente allein tötet die Zellen nicht, hingegen beide zusammen gleichzeitig oder in zeitlicher Aufeinanderfolge, wobei der Effekt abhängig ist von der Reihenfolge der Einwirkungen.[1]) In gewissem Sinne ist auch die Kombination Ambo-

[1]) Krupski, Diss. Zürich, 1915.



zeptor+Komplement eine Analogie. Es wäre übrigens interessant zu untersuchen, wie sich die Trypanosomen verhalten würden, wenn man zuerst Körpersubstanzen und nachher Pyronin auf sie einwirken ließe.

Paramäzien können in Trypanrot wochenlang leben bleiben, sie büßen aber ihre Fortpflanzungsfähigkeit ein (Busk). Man kann auch Spironaemen mit Salvarsan oder Neosalvarsanlösung von anscheinend noch nicht schädigender, d. h. die Beweglichkeit nicht beeinträchtigender Konzentration in vitro behandeln, die Spironaemen abzentrifugieren, einem empfänglichen Tier injizieren, und wir sehen, daß die Infektion ausbleibt. Das zeigt wiederum die Schädigung der Vermehrungsfähigkeit bei im Übrigen vollkommen erhaltener Lebenstüchtigkeit. Hierzu lassen sich wieder die gleichen Einwände machen, wie oben beim Trypanosomenversuch mit Pyronin.

Die Änderung der biologischen Eigenschaften der Parasiten dürfte eine unerwünschte Folgeerscheinung des medikamentösen Eingriffes sein, insbesondere wenn diese in Serumfestigkeit und Arzneifestigkeit besteht.

Unter Serumfestigkeit versteht man den Zustand einer gesteigerten Resistenz der Parasiten gegenüber den gegen sie gerichteten Antikörpern des Serums. Durch die Leibessubstanzen der in Folge des chemotherapeutischen Agens abgetöteten Parasiten wird der Organismus zur Antikörperbildung veranlaßt. Dies ist eine ganz allgemeine Reaktionserscheinung, die sowohl bei Bakterien- als auch bei Protozoenerkrankungen beobachtet werden kann. Diese Antikörper sind nun in gewissen Fällen im Stande, die durch das Medikament eventl. nicht abgetöteten Parasiten umzubringen, sodaß also durch eine scheinbar zur Abtötung aller Parasiten ungenügende Dosis vollkommene Heilung erzielt werden kann. Wir sehen dies z. B. bei Behandlung der Framboesie mit Salvarsan. In anderen Fällen hingegen findet diese nachträgliche Parasitentötung und Zerstörung durch die Antikörper nicht statt. Die zurückgebliebenen — und das sind offenbar die chemoresistentesten — Parasiten passen sich vielmehr den Antikörpern an, sie sind serumfest. Diese Anpassungsfähigkeit ist ja bei diesen primitiven Organismen absolut nichts Überraschendes. Sie passen sich nicht nur den mannigfaltigsten Variationen der Lebensbedingungen mit Bezug auf Temperatur, Medium, Nahrung, usw. an, sondern insbesondere



Bakterien sind auch im Stande, sich an Gifte, an Desinfektionsmittel anzugewöhnen. Die grundlegenden Studien und Versuche der Serumfestigkeit wurden von Ehrlich und seinen Mitarbeitern hauptsächlich an Trypanosomen ausgeführt. Wird z. B. eine mit Trypanosomen infizierte Maus mit ungenügenden, d. h. nicht alle Parasiten vollständig abtötenden Dosis eines Medikamentes behandelt, so verschwinden die Trypanosomen zwar aus dem Blute, kehren aber nach einer gewissen längeren oder kürzeren Zeit wieder zurück: Rezidiv. Hier sind die Serumfestigkeit erwerbenden Parasiten jedenfalls einmal mit dem Medikament zusammengetroffen. Dies war aber nicht im Stande sie abzutöten. Die nachträglich serumfesten Trypanosomen haben sich also primär durch eine große Giftresistenz ausgezeichnet. Die Chemoresistenz hat also die Grundlage für die Serumresistenz abgegeben. Man könnte hier die Frage aufwerfen, ob die Vorbehandlung gewisser Parasiten mit einem Chemikale überhaupt notwendig ist um diese Parasiten zur Serumfestigkeit gelangen zu lassen. Man kann sich auch fragen, ob das Zurückbleiben einzelner Parasiten etwa zurückzuführen sei auf ein ungünstiges Verhältnis der Menge des Giftes zur Konzentration der Antikörper. Wir wissen ja, daß bei der Kombination von zwei Zellgiften bei gewissen optimalen Proportionen eine maximale Wirkung zu Stande kommt, bei andern Verhältnissen aber keine gegenseitige Verstärkung, sondern sogar eine gegenseitige Abschwächung beobachtet werden kann.[1])

Einige chemoresistente Trypanosomen werden sich nämlich in der Zwischenzeit den Antikörpern anpassen. Diese vermehren sich dann wieder und werden zum Rezidivstamm durch den dann der Tod des Versuchstieres herbeigeführt wird. Daß in dem Serum einer mit Trypanosomen infizierten und durch Salvarsanbehandlung geheilten Maus tatsächlich Antikörper vorhanden sind, wird bewiesen durch die trypanoziden Eigenschaften des Serums dieser Tiere gegenüber gewöhnlichen Trypanosomen. Daß dieses Serum nicht im Stande ist, den Rezidivstamm der Trypanosomen abzutöten, beweist die Serumfestigkeit dieses Stammes. Die Serumfestigkeit kann aber den Rezidivstämmen genommen werden, und zwar durch

[1]) Möglicher Weise würde eine genaue Durchsicht der experimentellen Literatur auf diesem Gebiete eine Beantwortung dieser Frage erlauben, doch ist uns dies aus äußeren Gründen nicht möglich, im Rahmen dieser Arbeit die gesamte Literatur speziell auf diese Punkte durchzuforschen.



spezifische Immunität bezw. rezidivstammspezifische Antikörper. Man hat nur ein Tier mit dem Rezidivstamm d. i. serumfesten Stamm zu infizieren, mit irgend einem Medikament zu heilen und dann das nunmehr Antikörper haltige Tier mit dem gleichen Stamm nachzuinfizieren. Nach mehrtätiger Verzögerung tritt die Infektion ein, und die jetzt neu auftretenden Parasiten sind nicht mehr serumfest.

Unter Arzneifestigkeit versteht man eine über den Durchschnitt hinaus gesteigerte Resistenz der Parasiten gegenüber Medikamenten. Diese kommt durch allmählige oder rasche Angewöhnung der Para siten an das Medikament zu stande. Die Einverleibung des Mittels geschieht durch mehrmalige Injektion desselben in kleinen, nicht heilenden Dosen. Die betreffenden Versuche sind wiederum hauptsächlich an Trypanosomen durch Ehrlich und seine Schüler ausgeführt worden[1]).

Diese Giftfestigkeit der einzelligen Organismen hat ihr Analogon in der Angewöhnung höherer Organismen an die verschiedenen Gifte z. B. Alkohol, Nikotin, Morphin, Arsen usw.

Man hat Trypanosomenstämme gezüchtet, die chemoresitent waren gegenüber Substanzen aus der Arsenreihe, gegen Fuchsin, saure Azofarbstoffe aus der Benzopurpurinreihe, gegen Trypanrot und Trypanblau. Die Arzneifestigkeit ist streng spezifisch, das heißt, ein chemoresistenter Stamm ist nur gegen das betreffende Medikament widerstandsfähig, aber auch gegen Verwandte aus derselben chemischen Gruppe. Ein fuchsinfester Stamm ist z. B. nicht nur gegen Fuchsin, sondern auch gegen andere Triphenylmethanfarbstoffe, als wie Malachitgrün, Äthylgrün, resistent. Dagegen ist er vollkommen unempfindlich gegenüber Arsenikalien. Durch Angewöhnung an Arzneimittel aus drei verschiedenen chemischen

[1]) Köhne gelang es, durch Züchtung auf Bouillon mit steigendem Zusatz von Salvarsan Rotlauf- und Milzbrandbazillen an die doppelte Konzentration zu gewöhnen. Diese Arzneifestigkeit ging aber im Tier verloren. Pneumokokken konnte er dagegen in vivo wie in vitro gegen Athylhydrokuprein fest machen. Zeitschft. f. Vet.-Kunde, Jahrg. 26, pag. 113—120.

Durch Züchtung von Choleravibrionen in Nährböden mit immer höherer Konzentration von Farbstoffen kann man ebenfalls eine Giftgewöhnung konstatieren, die jedoch nur bis zu einem gewissen Grade geht.

Isabolinsky und Smoljan, Zentrbl. f. Baktl. usw., Bd. 73, 1914, pag. 413.



Gruppen kann eine dreifache Giftresistenz gegen die Körper dieser Gruppe erzielt werden.

Diese neue biologische Eigenschaft der Arzneifestigkeit pflanzt sich bei der Vermehrung der Trypanosomen z. B. bei Tierpassage oder bei Züchtung in Kulturen von Zelle zu Zelle fort. Es ist nicht anzunehmen, daß das Chemikale, welches diese neue Eigenschaft verursacht hat, immer von der Mutterzelle auf die Tochterzelle übergehen müsse. Das würde schließlich zu unendlicher Verdünnung des Medikamentes führen. Mann kann vielmehr annehmen, daß die durch rasche oder langsame Giftwirkung entstandene strukturelle physikalische oder chemische Aenderung des Protoplasmas stabil geworden sei und sich bei der Zellteilung von Mutterzelle auf Tochterzelle erhalte resp. neu bilde. Es handelt sich hier also um eine Vererbung erworbener Eigenschaften.

Von der Spezifitätsregel ist bis jetzt eine Ausnahme bekannt, indem ein gegen Pyronin

OCl
H_2N NH_2
H_3C CH_3
CH_2

resistenter Trypanosomenstamm gleichzeitig auch eine erhebliche Festigkeit gegenüber Arsenikalien (Arsenophenylglycin, Arsazetin) und umgekehrt ein gegen Arsenikalien resistenter Stamm (Arsenophenylglyzin) Festigkeit gegen Pyronin zeigt[1]). Diese Eigenschaft haben außer dem Pyronin noch einige andere orthochinoide Substanzen.

Es handelt sich hier also um die Erzeugung einer biologischen Änderung durch Substanzen aus verschiedenen chemischen Gruppen. Es wäre noch zu untersuchen, ob nicht identische physikalische Eigenschaften dieser Medikamente der gemeinsamen Resistenz zu Grunde liegen.

Die Resistenz der arsenfesten Trypanosomenstämme gegenüber orthochinoiden Farbstoffen kann sehr leicht ad oculos demonstriert werden. Normale Trypanosomen (Tr. brucei) werden vital in Plasma und Kern durch Triaminophenazselenoniumchlorid (einen orthochinoider Farbstoff) gefärbt; arsenfeste Trypanosomen dagegen sind nicht färbbar. Infolgedessen werden letztere auch viel später

[1]) Neven, Diss. Bern, 1909.



durch den Farbstoff getötet[1]). Aus diesem Experiment kann man den Schluß ziehen, daß die Arzneifestigkeit auf einer vermehrten Avidität (in chemischem Sinne), der Parasiten zu dem Gifte beruht. Es könnte sich aber auch um herabgesetzte Adsorptions- oder Lösungsaffinität, oder auch um eine verminderte Permeabilität der Oberflächenschicht des Protoplasmas handeln. **Arzneifestigkeit und Arzneiempfindlichkeit stehen also, wie wir hier sehen, in engem Zusammenhang mit den Problemen der vitalen Färbung und mit physikalisch-chemischen Problemen.**

Die Arzneifestigkeit kann den Parasiten ebenfalls wieder verloren gehen, aber durch ganz andere Ursachen, als die Serumfestigkeit. Während nämlich bei der Vermehrung der Trypanosomen durch fortwährende Teilung, also bei der Passage von Maus zu Maus, oder bei der Züchtung in Kulturen die neu erworbene Eigenschaft sich in den Tochterzellen immer wieder vorfindet, das heißt sich also vererbt und zwar durch Hunderte von Generationen, geht sie durch geschlechtliche Vermehrung verloren. Dies wurde beobachtet am Trypanosoma lewisi, dessen künstliche Arzneifestigkeit durch die in der Rattenlaus, Haematopinus spinulosus, erfolgte Befruchtung verloren geht[2]).

Die Arzneifestigkeit der Parasiten ist für die praktische Chemoterapie natürlich von größter Bedeutung, besonders bei denjenigen Protozoeninfektionen, die keinen Zwischenwirt notwendig haben, also bei Syphilis und Beschälseuche. Hier besteht die Möglichkeit, bei ungenügender Dosierung einen arzneifesten Stamm zu züchten, der nachher durch direkten Kontakt auf ein anderes Individuum übertragen werden kann. Weniger bedeutsam scheint die Möglichkeit der Arzneifestigkeit für diejenigen Infektionskrankheiten zu sein, deren Erreger eines Zwischenwirtes bedürfen, in welchem die geschlechtliche Vermehrung stattfindet.

Wenn bei allen Trypanosomen, wie bei Tr. lewisi der im Zwischenwirt sich abspielende Teil des Entwicklungszyklus ebenfalls einen Verlust der Arzneifestigkeit zur Folge hat und wenn eine rein mechanische Uebertragung durch die Mundorgane der Zwischenwirte nach Art einer einfachen Überimpfung ausgeschlossen sein sollte, so würde bei diesen Parasiten die Arzneifestigkeit als

[1]) Gonder, Zeitschft. f. Immun.-Forschg., 1912, Bd. 12.

[2]) Gonder, Zentrbl. f. Baktl. usw., Bd. 61, 1912, pag. 102



reine Laboratoriumserscheinung praktisch vollständig belanglos sein. Allerdings ist nach **Gonder**, wenn auch in seltenen Fällen, eine mechanische Übertragung des Trypanosoma lewisi durch Hämatopinus spinulosus möglich. Jedenfalls ist die Forderung, möglichst energisch vorzugehen und durch eine einmalige Arzneiapplikation eventl. durch Kombination von zwei Arzneimitteln eine vollständige Sterilisierung des Organismus zu erzielen, um der Bildung von Rezidiven und arzneifesten Stämmen vorzubeugen, nach diesen Auseinandersetzungen durchaus berechtigt.

Morphologische Veränderungen der Parasiten beim chemotherapeutischen Eingriff sind ebenfalls bei Protozoen beobachtet worden. Es gibt gewisse Chemikalien, orthochinoide Farbstoffe, welche den kleinen Kern der Trypanosomen lewisi und brucei, den Blepharoblasten, zum Verschwinden bringen[1]). Offenbar wird er aufgelöst. Es gelingt sogar, diese blepharoblastlosen Trypanosomen weiter zu züchten und zwar durch mehrere hunderte Tierpassagen unter Beibehaltung dieser neu erworbenen Eigenschaft.

Wirkung des Medikamentes auf den Wirt.

Zur Schaffung der Grundlage einer rationellen Chemotherapie müßten eigentlich folgende Bedingungen erfüllt sein:

1. Man untersucht systematisch die Verteilungskoeffizienten der als innere Desinfizientien in Betracht kommenden Substanzen zwischen den zu vergiftenden Mikroorganismen einerseits und dem innerlich zu desinfizierenden Makroorganismus andererseits (Parasitotropie zur Organotropie). Diese prinzipielle Forderung ist direkt nicht erfüllbar. Man muß deshalb auf Umwegen den erwähnten Verteilungskoeffizienten zu bestimmen versuchen. Das kann folgendermaßen geschehen: Man bestimmt den Verteilungskoeffizienten eines Giftes z. B. das eine Mal zwischen Wasser und Bakterien und das andere Mal zwischen Wasser und Zellen eines Säugetierorganismus. Man wird dann also ersehen, welche Zellen das Gift aus dem Wasser mit größerer Energie an sich ziehen. Da Giftaufnahmefähigkeit und Giftempfindlichkeit nicht parallel zu gehen brauchen, so müßte fetgestellt werden, welche Zellen zuerst ab-

[1]) Kudicke, Zentrbl. f. Baktl. usw. Bd. 61, 1912, pag. 113.



sterben; dies ist experimentell sehr leicht möglich. Für solche experimentellen Versuche sind aber leider von den verschiedenen tierischen Zellen eines Makroorganismus nur wenige gut zugänglich und brauchbar. Besonders leicht zu erhalten sind rote und weiße Blutkörperchen und Spermatozoen. An diesen Zellen ist das Absterben sehr leicht zu beobachten. Gut eignen sich dagegen für Absterbeversuche sämtliche Mikroorganismen. Von den Zellen der Parenchyme ist der Moment des Todes ungleich viel schwieriger, wenn nicht gar unmöglich genau festzustellen. Hingegen ist das Aufnahmevermögen der Organe im zerriebenen Zustande einigermaßen einer experimentellen Untersuchung bezüglich Giftaufnahmevermögen zugänglich. Man würde also in einem Falle die Aufnahme von Gift durch rote Blutkörperchen, in einem andern Falle durch eine Suspension von Spermatozoen oder endlich durch Leberbrei, Nierenbrei, Gehirnbrei, Muskelbrei usw. feststellen können. Man bestimmt einfach nach Abzentrifugieren des Zellmaterials den in der Zentrifugenflüssigkeit zurückgebliebenen Giftanteil quantitativ nach irgend einer chemischen Methode.

Über die Verteilung von Kresol zwischen Wasser und Yoghurtbakterien sind kürzlich von Walter Frei Untersuchungen publiziert worden.[1]) In der Hämolyseliteratur finden sich verschiedene Angaben über ähnliche Versuche mit roten Blutkörperchen. Hier wurde der zurückgebliebene Giftbetrag auf „biologischem Wege" durch giftempfindliche Zellen, also rote Blutkörperchen, bestimmt. Diese biologische Methode ließe sich auch auf Bakterien anwenden.

Zur innern Desinfektion würden natürlich dann nur diejenigen Substanzen in Betracht kommen, welche aus dem Medium von den Mikroorganismen mit größerer Intensität aufgenommen werden als von den Zellen des Säugetierorganismus, oder besser noch, welche die Mikroorganismen schneller vergiften. Schließlich ist ja für den Tod der Zelle nicht allein die absolute Menge des aufgenommenen Giftes, sondern ihre Giftempfindlichkeit mit ausschlaggebend. Wo es also möglich, würde man auf die Vergiftungszeit abzustellen haben wie es z. B. bei den Mikroorganismen, bei den roten Blutkörperchen; bei Spermatozoen gut angeht. Wo dagegen die Abtötungszeit nicht feststellbar ist wie z. B. bei Leber-

[1]) Zeitschft. f. Inf.-Krankh. der Haustiere Bd. 15, 1914, S. 407.



zellen, Gehirnzellen usw., da würde auch die Untersuchung des Giftaufnahmevermögens wertvolle Fingerzeige geben. (Vielleicht ließen sich durch mikroskopische Untersuchungen der Degenerationserscheinungen irgend welche Anhaltspunkte über Abtötungsgeschwindigkeit auch bei Organzellen gewinnen. Versuche dieser Art würden jedoch über den Rahmen dieser Arbeit gehen.)

Bei solchen Versuchen, ausgeführt bei einer großen Reihe verschiedenster Substanzen, würden sich höchstwahrscheinlich Gruppen ergeben, die stark mikrobizid und wenig organozid wirken, solche, die gerade das Gegenteil aufweisen und schließlich solche, die für beide Zellarten ungefähr gleich giftig sind. Am häufigsten ist jedoch, wie es die Erfahrung gezeigt hat, der letzte Fall zu erwarten. Es wird uns auch nicht überraschen, zu finden, daß sehr viele Substanzen wohl eine viel größere Organozidie aufweisen werden. Ein großer Teil der Bakterien ist eben schon von Hause aus mit den verschiedensten Schutzmitteln, als Hüllen, Kapseln, Sporen ausgestattet, die in den meisten Zellen des Makroorganismus abgehen. Die Vernichtung einer Zelle durch Gifte ist natürlich nur dann möglich, wenn sich das Gift in ihr verankern kann. Kapseln und Sporen stellen eben diesem Verankern, dem Eindringen der Gifte in die Zellen, den größten Widerstand entgegen.

2. Da es wohl keinem Zweifel unterliegt, daß die Wirkung innerer Desinfizientien sich nicht nur auf die Mikroorganismen, sondern auch auf den Wirt geltend macht, bedeutet die systematische Untersuchung des Einflusses der innern Desinfektionsmittel auf die Abwehrvorrichtungen des Organismus weiterhin einen Beitrag zur Schaffung theoretischer Grundlagen zur Chemotherapie. Es müßten also wiederum systematisch an einer großen Anzahl von Substanzen Beziehungen gefunden werden, zwischen ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften und ihrer Einwirkung auf die Abwehrvorrichtungen des Organismus. Eine Reihe solcher Versuche wurden bereits ausgeführt, worüber weiter unten referiert ist. Vergl. auch Diss. Pfenninger aus unserem Institut.

Es ist bereits mehrfach betont worden, daß das chemotherapeutische Agens nicht nur die Parasiten, sondern auch den Organismus des Wirtstieres mehr oder weniger beeinflußt. Diese



Wirkungen sind natürlich von allergrößter Bedeutung, wenn man bedenkt, daß alle chemotherapeutischen Agentien mehr oder weniger giftig sind. Schädigungen des Organismus des Wirtes sollen aber möglichst vermieden werden. Das Ziel der Chemotherapie ist, die Mikroorganismen bei größtmöglicher Schonung des Wirtes maximal zu schädigen.

Daß auch die bei unseren Versuchen verwandten Desinfektionsmittel mehr oder weniger für den Organismus giftig sind, zeigen die in Tabellen 12—14 niedergelegten Tierversuche.

Technik zu Tabelle 12—14. Es werden Verdünnungen hergestellt zu 2,5% mit physiologischer Kochsalzlösung. Die Injektion geschieht, nach Erwärmung des zu Injizierenden auf 37° C, subkutan.

Die Berechnung der Injektionsmenge geschieht auf das Kilo Körpergewicht, und wir erhalten die Blutmenge, wenn wir dieses durch 16 dividieren. (Lehrbuch der vergleichenden Physiologie von Ellenberger und Scheunert, Berlin 1910.)

Tabelle Nr. 12 a.

Mäuse.

Verwendete Substanz: Benzaldehyd.

injizierte Menge, berechnet auf		von den Tieren		Verhältnis
Blut	Körper kg	tot nach	lebendig	
2,5 %	0,156 %	—	6	0 : 6
3,2 %	0,200 %	—	6	0 : 6
3,7 %	0,230 %	—	6	0 : 6
4,0 %	0,250 %	2 nach 14 Std.	4	2 : 4
5,0 %	0,312 %	3 „ 8 „	4	6 : 4
		2 „ 20 „		
		1 „ 28 „		
7,5 %	0,468 %	1 „ 4 „	—	6 : 0
		1 „ 8 „		
		4 „ 10 „		
10,0 %	0,624 %	2 „ 2 „	—	6 : 0
		4 sofort		

Tabelle Nr. 12b.

Mäuse.

Verwendete Substanz: Chlorbenzaldehyd.

injizierte Menge, berechnet auf Blut	Körper kg	von den Tieren tot nach	lebendig	Verhältnis
2,5 %	0,156 %	—	5	0 : 6
5,0 %	0,312 %	—	6	0 : 6
7,5 %	0,468 %	1 nach 12 Std.	4	2 : 4
		1 „ 20 „		
10,0 %	0,624 %	2 sofort	—	6 : 0
		1 nach 2 Std.		
		2 „ 5 „		
		1 „ 6 „		

Verwendete Substanz: Benzylchlorid.

injizierte Menge, berechnet auf Blut	Körper kg	von den Tieren tot nach	lebendig	Verhältnis
2,5 %	0,156 %	—	6	0 : 6
5,0 %	0,312 %	1 nach 4 Std.	5	1 : 5
7,5 %	0,468 %	alle sofort	—	6 : 0

Tabelle Nr. 13.

Mäuse.

Verwendete Substanzen: Kombinationen.

Benzaldehyd + Clorbenzaldehyd $\overline{aa}$.

injizierte Menge, berechnet auf Blut	Körper kg	von den Tieren tot nach	lebendig	Verhältnis
2,5 %	0,156 %	—	6	0 : 6
5,0 %	0,312 %	2 nach 3 Std.	4	2 : 4
7,5 %	0,468 %	2 sofort	2	4 : 2
		2 nach 5 Std.		

Benzaldehyd + Benzylchlorid aa.

injizierte Menge, berechnet auf Blut	Körper kg	von den Tieren tot nach	lebendig	Verhältnis
2,5 %	0,156 %	—	6	0 : 6
5,0 %	0,312 %	1 nach 4 Std.	5	1 : 5
7,5 %	0,468 %	3 sofort	—	6 : 0
		2 nach 1 Std.		
		1 „ 6 „		

Chlorbenzaldehyd + Benzylchlorid aa.

injizierte Menge, berechnet auf Blut	Körper kg	von den Tieren tot nach	lebendig	Verhältnis
2,5 %	0,156 %	—	6	0 : 6
5,0 %	0,312 %	3 sofort	3	3 : 3
7,5 %	0,468 %	4 „	2	4 : 2



Tabelle Nr. 14.

Kaninchen.

Verwendete Substanzen: Benzaldehyd.

injizierte Menge, berechnet auf		von den Tieren		Verhältnis
Blut	Körper kg	tot nach	lebendig	
0,3 %	0,015 %	—	2	0:2
0,5 %	0,025 %	3 sofort	5	3:5
		Chlorbenzaldehyd.		
0,3 %	0,015 %	—	2	0:2
0,5 %	0,025 %	2 sofort	6	2:6

die Applikation der Desinfizientien erfolgt bei den Kaninchen intravenös in eine Ohrvene.

Zu den Tierversuchen verwendeten wir nur solche Substanzen, die sich im Serum-Glasversuch gut bewährt haben und von denen man zufolge ihrer chemischen Konstitution einen desinfektorischen Erfolg mehr oder weniger erwarten durfte.

Die Wirkung des Medikamentes auf den Wirt ist

1. lokal,
2. allgemein bzw. in einem oder mehreren, von der Applikationsstelle entfernten Organen.

Diese Effekte werden in der Literatur im Allgemeinen unter dem Titel Nebenwirkungen der Arzneimittel angeführt. Es handelt sich dabei um mehr oder weniger ausgesprochene Vergiftungserscheinungen insbesondere im Bereiche des Nervensystems.

Wird das Medikament direkt in das Blut injiziert, so ist es diese Flüssigkeit, die vor allen Dingen modifiziert wird. Es folgen der Applikation Änderungen der physikalisch-chemischen Eigenschaft der Kolloidstruktur des Plasmas eventl. auch der roten Blutkörperchen, die für den Organismus jedenfalls Bedeutung haben. Daß eine Veränderung der roten Blutkörperchen und auch des Blutserums unter der Einwirkung von Medikamenten stattfindet, zeigt folgender Versuch:

Technik. Je 5 ccm Verdünnung, hergestellt mit 2 Tage altem Rinderserum. Dazu 2 gtt. mit physiologischer Kochsalzlösung, im Verhältnis von 1:2 verdünnten Rinderblutes. Das Gemisch wird bei 37 ⁰ C. im Brutschrank aufbewahrt.

Hämolyse wird mikroskopisch festgestellt. Die Veränderungen des Eiweißes jedoch nur beobachtet, soweit es mit bloßem Auge möglich ist.



Tabelle Nr. 15.

Medikament	%	Eiweißveränderung	Hämolyse nach
Benzaldehyd . .	0,5	Leichter Niederschlag	90′
	0,2	Keine	48 Std.
	0,1	„	72 „
	0,01	„	84 „
Chlorbenzaldehyd.	0,5	Wenig grobflockiger Niederschlag	5 Std.
	0,2	Geringe Trübung	7 „
	0,1	Keine	36 „
	0,01	„	72 „
Benzylchlorid . .	0,5	Leichte Trübung	7 Std.
	0,2	Keine	14 „
	0,1	„	>96 „
	0,01	„	>96 „
p-Toluylaldehyd .	0,5	Feiner milchiger Niederschlag	60′
	0,2	Feine leichte Trübung	14 Std.
	0,1	Keine	60 „
	0,01	„	84 „
Kontrolle: Serum			84 Std.

Als Parallele zu Tabelle 15 zeigt Tabelle 16 die Desinfektionskraft der gleichen Medikamente in Serum.

Technik. Verdünnungen hergestellt, je 5 ccm vom Serum wie bei Versuch in Tabelle Nr. 15; dazu 0,2 ccm Kolibazillen-Emulsion einer 24stündigen Agarkultur. Davon nach genannten Zeitabständen je eine Normalöse dieser Serum-Bazillen-Desinfiziensmischung auf 10 ccm Bouillon verimpft. Stattgefundene Desinfektion wird durch Ausbleiben des Wachstums festgestellt.

Tabelle Nr. 16.

Substanzen	%	30′	60′	90′	2 h	4 h	6 h	10h	15h	22h	28h	40h	60h	84h
Benzaldehyd	0,5	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
	0,1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0,01	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Chlorbenzaldehyd . .	0,5	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
	0,1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0,01	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Benzylchlorid	0,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0,2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0,1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0,01	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
p-Toluylaldehyd . . .	0,5	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
	0,1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0,01	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kontrolle: Serum . .		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+



Ähnliche Verhältnisse sehen wir auch bei folgenden relativ einfachen Abkömmlingen des Benzols.

Tabelle Nr. 17.

(Technik wie bei Tabelle 15 und 16.)

Substanz	%	Eiweißveränderungen	Hämolyse nach	Desinfektion nach
Phenol	0,5	Geringer Niederschlag	90′	24 Std.
	0,3	Keine	24 Std.	>96 „
	0,2	„	60 „	>96 „
	0,1	„	84 „	>96 „
Brenzkatechin . .	0,5	Beginnt sich nach 90′ braun zu färben und wird zuletzt schwarz	60 Std.	>96 Std.
	0,3	Wird schwarz nach 12 Std.	72 „	>96 „
	0,2	Wird dunkel nach 48 Std.	96 „	>96 „
	0,1	Keine	>96 „	>96 „
Resorzin	0,5	Keine	60 Std.	>96 Std.
	0,3	„	72 „	>96 „
	0,2	„	72 „	>96 „
	0,1	„	84 „	>96 „
Hydrochinon . .	0,5	Färbt sich in 7 Std. dunkelbraun	5 Std.	2 Std.
	0,3	In 12 Std. braun	12 „	9 „
	0,2	Wird hellbraun	12 „	96 „
	0,1	Keine	60 „	>96 „
Pyrogallol . . .	0,5	Ist nach 7 Std. total schwarz, daher Hämolyse nicht feststellbar	?	>96 Std.
	0,3	Dito	?	>96 „
	0,2	Dito	?	>96 „
	0,1	Färbt sich braun	60 Std.	>96 „
Phlorogluzin . .	0,5	Färbt sich braun	>96 Std.	>96 Std.
	0,3	Keine	>96 „	>96 „
	0,2	„	>96 „	>96 „
	0,1	„	>96 „	>96 „
Kontrolle: Serum			96 Std.	>96 Std.

Daß auch die Kombination von zwei Desinfektionsmittel ähnliche Resultate ergibt, sehen wir aus nachfolgenden Versuchen.



Tabelle Nr. 18.

(Technik wie bei Tabellen 15 und 16.)

Substanz	%	Eiweißveränderungen	Hämolyse nach	Desinfektion nach
Benzaldehyd	0,5 0,1	Geringer Niederschlag Keine	5 Std. 72 „	12 Std. ⟩96 „
Chlorbenzaldehyd . .	0,5 0,1	Wenig Niederschlag Keine	9 Std. 22 „	22 Std. 36 „
Benzylchlorid	0,5 0,1	Etwas opaleszierend Keine	7 Std. 96 „	22 Std. ⟩96 „
Benzaldehyd + Chlorbenzaldehyd āā . . .	1,0 0,2	Wenig Niederschlag Keine	5 Std. 72 „	22 Std. ⟩96 „
Benzaldehyd + Benzylchlorid āā	1,0 0,2	Leichte Trübung Keine	60 ' 12 Std.	90 ' 9 Std.
Chlorbenzaldehyd + Benzylchlorid āā . .	1,0 0,2	Milchige Trübung Keine	2 Std. 12 „	12 Std. 12 „
Kontrolle: Serum . .			96 Std.	⟩96 „

Aus allen diesen Versuchen sehen wir besonders auch, daß Eiweißkörper, also Blutserum und Blutkörperchen, einer Vergiftung viel eher erliegen, als Bakterien. Die untersuchten Substanzen eignen sich also in größeren Konzentrationen jedenfalls nicht zur innern Desinfektion. In Dosen, die zu einer Abtötung der Bakterien ausreichen würden, wirken sie tödlich. Hingegen haben sie doch bei Infektionskrankheiten einen gewissen günstigen Einfluß, wie aus folgenden Tierversuchen hervorgeht.

Tabelle Nr. 19.

Desinfektions-Versuch bei mit Anthrax infizierten Mäusen. Infektion und Desinfektion folgen sich unmittelbar.

Desinfiziens: Benzaldehyd.

% des Desinfiziens auf Blut	Körpergewicht	Arzneitot	Anthrax-tot [1])	tot nach	Kontrolle: tot nach [1])
2,5	0,156	+	—	18 '	17 Std.
2,5	0.156	—	+	20 Std.	
2,5	0,156	—	+	24 „	
2,5	0,156	—	+	30 „	
2,5	0,156	—	+	33 „	
2,5	0,156	—	+	36 „	



% des Desinfiziens auf Blut	Körpergewicht	Arzneitot	Anthrax-tot	tot nach	Kontrolle: tot nach
3,2	0,2	+	—	2 „	
3,2	0,2	+	—	3 „	
3,2	0,2	—	+	24 „	
3,2	0,2	—	+	29 „	
3,2	0,2	—	+	36 „	23 Std.
3,2	0,2	—	+	44 „	
3,2	0,2	—	+	2 Tagen	
3,2	0,2	—	+	4 „	
3,2	0,2	—	+	6 „	
3,2	0,2	—	+	13 „	
4,0	0,25	+	—	15 '	
4,0	0,25	+	—	3 Std.	
4,0	0,25	+	—	18 „	
4,0	0,25	+	—	22 „	
4,0	0,25	+	—	30 „	
4,0	0,25	—	+	40 „	
4,0	0,25	—	+	48 „	
4,0	0,25	—	+	55 „	
4,0	0,25	—	+	3 Tagen	24 Std.
4,0	0,25	—	+	4 „	
4,0	0,25	—	+	5 „	
4,0	0,25	—	+	5 „	
4,0	0,25	—	+	6 „	
4,0	0,25	—	+	6 „	
4,0	0,25	—	+	8 „	
4,0	0,25	—	—	bleibt leben	
5,0	0,312	+	—	10 '	
5,0	0,312	+	—	12 '	
5,0	0,312	+	—	10 Std.	
5,0	0,312	+	—	15 „	
5,0	0,312	—	+	3 Tagen	17 Std.
5,0	0,312	—	+	3 „	
5,0	0,312	—	+	5 „	
5,0	0,312	—	+	6 „	
5,0	0,312	—	+	7 „	
5,0	0,312	—	—	bleibt leben	
7,5	0,468	+	—	5 '	
7,5	0,468	+	—	10 '	
7,5	0,468	+	—	12 '	17 Std.
7,5	0,468	+	—	2 Std.	
7,5	0,468	—	+	11 Tagen	
7,5	0,468	—	+	13 „	
10,0	0,624	+	—	sofort	
10,0	0,624	+	—	„	
10,0	0,624	+	—	5 '	18 Std.
10,0	0,624	+	—	10 '	
10,0	0,624	+	—	14 '	
10,0	0,624	—	—	bleibt leben	

[1]) Bei diesen und den folgenden Versuchen ist der Anthraxtod mikroskopisch festgestellt worden.



Tabelle Nr. 20.

Desinfektionsversuch bei mit Anthrax infizierten Mäusen.

Desinfiziens: Benzaldehyd,

% des Desinfiziens auf		Injektion des Desinfiziens in Stunden post infekt.	Arznei-tot	Anthrax-tot	Tot nach	Kontrolle: Tot nach
Blut	Körpergewicht					
2,5	0,156	12	+	—	14 Std.	
2,5	0,156	12	—	+	18 „	
2,5	0,156	12	—	+	2 Tagen	19 Std.
2,5	0,156	12	—	+	3 „	
2,5	0,156	12	—	+	3 „	
2,5	0,156	12	—	+	6 „	
3,2	0,2	12	+	—	5 Std.	
3,2	0,2	12	+	—	12 „	
3,2	0,2	12	—	+	18 „	17 Std.
3,2	0,2	12	—	+	20 „	
3,2	0,2	12	—	+	2 Tagen	
3,2	0,2	12	—	+	2 „	
4,0	0,25	6	+	—	12 Std.	
4,0	0,25	6	+	—	15 „	
4,0	0,25	6	+	—	18 „	
4,0	0,25	6	+	—	8 „	
4,0	0,25	6	+	—	20 „	18 Std.
4,0	0,25	6	—	+	24 „	
4,0	0,25	6	—	+	2 Tagen	
4,0	0,25	6	—	+	2 „	
4,0	0,25	6	—	+	3 „	
4,0	0,25	6	—	+	3 „	
4,0	0,25	12	+	—	18 Std.	
4,0	0,25	12	+	—	22 „	
4,0	0,25	12	—	+	24 „	
4,0	0,25	12	—	+	24 „	
4,0	0,25	12	—	+	28 „	20 Std.
4,0	0,25	12	—	+	30 „	
4,0	0,25	12	—	+	33 „	
4,0	0,25	12	—	+	2 Tagen	
4,0	0,25	12	—	+	3 „	
4,0	0,25	12	—	+	4 „	
5,0	0,25	6	+	—	6 Std.	
5,0	0,25	6	+	—	8 „	
5,0	0,25	6	+	—	9 „	
5,0	0,25	6	—	+	30 „	
5,0	0,25	6	—	+	2 Tagen	23 Std.
5,0	0,25	6	—	+	2 „	
5,0	0,25	6	—	+	4 „	
5,0	0,25	6	—	+	4 „	
5,0	0,25	6	—	+	5 „	
5,0	0,25	6	—	—	bleibt leben	

% des Desinfiziens auf Blut	Körpergewicht	Injektion des Desinfiziens in Stunden post infekt.	Arznei-tot	Anthrax-tot	Tot nach	Kontrolle: Tot nach
5,0	0,312	12	+	—	20'	17 Std.
5,0	0,312	12	+	—	2 Std.	
5,0	0,312	12	+	—	4 „	
5,0	0,312	12	+	—	14 „	
5,0	0,312	12	+	—	18 „	
5,0	0,312	12	—	+	38 „	
5,0	0,312	12	—	+	2 Tagen	
5,0	0,312	12	—	+	3 „	
5,0	0,312	12	—	+	4 „	
5,0	0,312	12	—	+	6 „	
5,0	0,312	12	—	+	6 „	
5,0	0,312	12	—	+	10 „	
5,0	0,312	12	—	+	19 „	
5,0	0,312	12	—	—	bleibt leben	
5,0	0,312	12	—	—	bleibt leben	
7,5	0,468	12	+	—	4'	22 Std.
7,5	0,468	12	+	—	18'	
7,5	0,468	12	+	—	30'	
7,5	0,468	12	+	—	15 Std.	
7,5	0,468	12	—	+	16 Tagen	

Tabelle Nr. 21.

Desinfektionsversuch bei mit Anthrax infizierten Mäusen. Infektion und Desinfektion folgen sich unmittelbar.

Desinfiziens: Chlorbenzaldehyd.

% des Desinfiziens auf Blut	Körpergewicht	Arznei-tot	Anthrax-tot	Tot nach	Kontrolle: Tot nach
2,5	0,156	—	+	2 Tagen	19 Std.
2,5	0,156	—	+	2 „	
2,5	0,156	—	+	3 „	
2,5	0,156	—	+	4 „	
2,5	0,156	—	+	4 „	
2,5	0,156	—	+	9 „	
5,0	0,312	—	+	2 „	22 Std.
5,0	0,312	—	+	4 „	
5,0	0,312	—	+	4 „	
5,0	0,312	—	+	5 „	
5,0	0,312	—	+	8 „	
5,0	0,312	—	—	bleiben leben	
7,5	0,468	+	—	6 Std.	17 Std.
7,5	0,468	+	—	9 „	
7,5	0,468	+	—	10 „	
7,5	0,468	+	—	13 „	
7,5	0,468	+	—	13 „	
7,5	0,468	—	+	18 „	

Tabelle Nr. 22.

Innere Desinfektion von mit Anthrax infizierten Mäusen.

Desinfiziens: Chlorbenzaldehyd.

% des Desinfiziens auf Blut	Körpergewicht	Desinfektion in Stunden post infektion.	Arznei-tot	Anthrax-tot	Tot nach	Kontrolle: Tot nach
2,5	0,156	6	—	+	18 Std.	19 Std.
2,5	0,156	6	—	+	18 „	
2,5	0,156	6	—	+	20 „	
2,5	0,156	6	—	+	25 „	
2,5	0,156	6	—	+	26 „	
2,5	0,156	6	—	+	30 „	
5,0	0,312	6	—	+	24 Std.	20 Std.
5,0	0,312	6	—	+	25 „	
5,0	0,312	6	—	+	30 „	
5,0	0,312	6	—	+	2 Tagen	
5,0	0,312	6	—	+	3 „	
5,0	0,312	6	—	+	4 „	
7,5	0,468	6	+	—	5'	17 Std.
7,5	0,468	6	+	—	8'	
7,5	0,468	6	+	—	16'	
7,5	0,468	6	+	—	30'	
7,5	0,468	6	+	—	1 Std.	
7,5	0,468	6	—	+	16 Tagen	

Tabelle Nr. 23.

Innere Desinfektion von mit Anthrax infizierten Mäusen. Infektion und Desinfektion folgen sich unmittelbar.

Desinfiziens: Benzylchlorid.

% des Desinfiziens auf Blut	Körpergewicht	Arznei-tot	Anthrax-tot	Tot nach	Kontrolle: Tot nach
2,5	0,156	—	+	24 Std.	23 Std.
2,5	0,156	—	+	24 „	
2,5	0,156	—	+	25 „	
2,5	0,156	—	+	28 „	
2,5	0,156	—	+	30 „	
2,5	0,156	—	+	30 „	
5,0	0,312	+	—	20'	20 Std.
5,0	0,312	+	—	25'	
5,0	0,312	—	+	20 Std.	
5,0	0,312	—	+	22 „	
5,0	0,312	—	+	28 „	
5,0	0,312	—	+	2 Tagen	
7,5	0,468	+	—	5'	20 Std.
7,5	0,468	+	—	6'	
7,5	0,468	+	—	18'	
7,5	0,468	+	—	30'	
7,5	0,468	+	—	30'	
7,5	0,468	—	+	3 Tagen	

Tabelle Nr. 24.

Innere Desinfektion von mit Anthrax infizierten Mäusen, mit Kombinationen von Medikamenten.

Kombination: Benzaldehyd + Chlorbenzaldehyd $\overline{aa}$.

Endkonzentration des Desinfiziens auf Blut	Körpergewicht	Arznei-tot	Anthrax-tot	Tot nach	Kontrolle: Tot nach
5,0	0,312	—	+	4 Tagen	18 Std.
5,0	0,312	—	+	6 „	
5,0	0,312	—	+	9 „	
5,0	0,312	—	+	10 „	
5,0	0,312	—	+	13 „	
5,0	0,312	—	+	13 „	
7,5	0,468	+	—	10 '	18 Std.
7,5	0,468	+	—	10 '	
7,5	0,468	+	—	12 '	
7,5	0,468	+	—	20 '	
7,5	0,468	—	+	6 Tagen	
7,5	0,468	—	+	6 „	

Kombination: Benzaldehyd + Benzylchlorid $\overline{aa}$.

Blut	Körpergewicht	Arznei-tot	Anthrax-tot	Tot nach	Kontrolle: Tot nach
5,0	0,312	+	—	2 Std.	16 Std.
5,0	0,312	—	+	3 Tagen	
5,0	0,312	—	+	3 „	
5,0	0,312	—	+	6 „	
5,0	0,312	—	+	13 „	
7,5	0,468	+	—	30 '	17 Std.
7,5	0,468	+	—	35 '	
7,5	0,468	+	—	35 '	
7,5	0,468	—	+	2 Tagen	
7,5	0,468	—	+	2 „	

Kombination: Chlorbenzaldehyd + Benzylchlorid $\overline{aa}$.

Blut	Körpergewicht	Arznei-tot	Anthrax-tot	Tot nach	Kontrolle: Tot nach
5,0	0,312	—	+	24 Std.	22 Std.
5,0	0,312	—	+	24 „	
5,0	0,312	—	+	30 „	
5,0	0,312	—	+	32 „	
5,0	0,312	—	+	48 „	
7,5	0,468	+	—	5 '	21 Std.
7,5	0,468	+	—	8 '	
7,5	0,468	+	—	16 '	
7,5	0,468	+	—	35 '	
7,5	0,468	—	+	22 Std.	

Tabelle Nr. 25.

Innere Desinfektion von mit Anthrax infizierten Mäusen, mit Kombinationen von Medikamenten.

Kombination: Benzaldehyd + Chlorbenzaldehyd $\overline{aa}$.

Endkonzentration des Desinfiziens auf Blut	Körpergewicht	Desinfektion in Stunden post infektion.	Arzneitot	Anthraxtot	Tot nach	Kontrolle: Tot nach
5,0	0,312	6	—	+	36 Std.	
5,0	0,312	6	—	+	2 Tagen	
5,0	0,312	6	—	+	2 „	19 Std.
5,0	0,312	6	—	+	3 „	
5,0	0,312	6	—	+	6 „	
7,5	0,468	6	+	—	6'	
7,5	0,468	6	+	—	15'	
7,5	0,468	6	+	—	30'	21 Std.
7,5	0,468	6	+	—	30'	
7,5	0,468	6	—	+	2 Tagen	

Kombination: Benzaldehyd + Benzylchlorid $\overline{aa}$.

Endkonzentration des Desinfiziens auf Blut	Körpergewicht	Desinfektion in Stunden post infektion.	Arzneitot	Anthraxtot	Tot nach	Kontrolle: Tot nach
5,0	0,312	6	—	+	18 Std.	
5,0	0,312	6	—	+	20 „	
5,0	0.312	6	—	+	21 „	22 Std.
5,0	0,312	6	—	+	2 Tagen	
5,0	0,312	6	—	+	3 „	
7,5	0,468	6	+	—	10'	
7,5	0,468	6	+	—	12'	
7,5	0,468	6	+	—	15'	22 Std.
7,5	0,468	6	—	+	36 Std.	
7,5	0,468	6	—	+	2 Tagen	

Kombination: Chlorbenzaldehyd + Benzylchlorid $\overline{aa}$.

Endkonzentration des Desinfiziens auf Blut	Körpergewicht	Desinfektion in Stunden post infektion.	Arzneitot	Anthraxtot	Tot nach	Kontrolle: Tot nach
5,0	0,312	6	+	—	12'	
5,0	0,312	6	—	+	3 Tagen	
5,0	0,312	6	—	+	3 „	26 Std.
5,0	0,312	6	—	+	3 „	
5,0	0,312	6	—	+	4 „	
7,0	0,312	6	+	—	4'	
7,0	0,312	6	+	—	25'	
7,0	0,312	6	+	—	12 Std.	21 Std.
7,0	0,312	6	—	+	4 Tagen	
7,0	0,312	6	—	+	6 „	

Tabelle Nr. 26.

Innere Desinfektion von mit Anthrax infizierten Kaninchen. Die Applikation des Medikamentes geschieht intravenös in eine Ohrvene. Infektion und Desinfektion folgen sich unmittelbar.

Desinfiziens: Benzaldehyd.

% des Desinfiziens auf Blut	Körpergewicht	Arznei-tot	Anthrax-tot	Tot nach	Kontrolle: tot nach
0,5	0,025	—	+	4 Tagen	4 Tagen
0,5	0,025	+	—	15'	
0,5	0,025	+	—	5'	3 „
0,5	0,025	+	—	8'	
0,5	0,015	—	+	5 Tagen	
0,5	0,015	—	+	6 „	
Desinfiziens: Chlorbenzaldehyd.					
0,5	0,025	—	+	4 Tagen	4 Tagen
0,5	0,025	—	+	6 „	
0,5	0,025	—	+	6 „	
1,0	0,05	+	—	36 Std.	3 „
1,0	0,05	+	—	48 „	

Wenn wir diese Tabellen durchgehen, so sehen wir, daß die Versuchstiere im Allgemeinen auf drei Arten reagieren. Ein Teil, und zwar der kleinere, geht zu gleicher Zeit mit den Kontrolltieren zu Grunde. Der größte Teil zeigt jedoch eine ganz erhebliche Verzögerung vom Eintritt des Todes. Ja einzelne Tiere überstehen sogar die Infektion, trotzdem einwandfrei eine Erkrankung an Milzbrand nachgewiesen werden konnte. Die dritte Möglichkeit ist, zu Grunde gehen an Arzneivergiftung. Bei den von uns verwandten Substanzen mußten wir, um ein günstiges Resultat zu erreichen, an die Dosis toxica grenzende Mengen anwenden.

Die bei den letzten 9 Versuchen am Leben gebliebenen Tiere wurden je vier Wochen lang beobachtet. Kot und bei Kaninchen auch Blut wurden vom vierten Tage an während vier Tagen auf Milzbrandbazillen untersucht, und ausnahmslos konnten wenigstens im Kot Milzbrandbazillen nachgewiesen werden. Bei einzelnen auch im Blute. Bei einem Kaninchen bildete sich am achten Tage an der Infektionsstelle ein Karbunkel, der nahezu eine Reinkultur von Milzbrandbazillen enthielt. Nach ungefähr drei Wochen war der Karbunkel abgeheilt.



Es ist anzunehmen, das bei der intravaskulären Applikation eines Arzneimittels je nach der Injektionsgeschwindigkeit Verschiedenheiten der Blutgiftigkeit dieser Mittel zu Tage treten werden. Da das Blut ein kolloidales Milieu ist, so wird es durch Zusatz gewisser Substanzen verschieden beeinflußt werden, je nach der Mischungsgeschwindigkeit. Es ist möglich, daß auch die an das Blut gebundene Menge und die Festigkeit dieser Bindung des Medikamentes und dementsprechend der chemotherapeutische Effekt verschieden sein werden. Diese Annahmen können durch folgende Experimente gestützt werden:

Technik zu sämtlichen Tierversuchen in Tabellen 19—27: Zur Infektion werden Milzbrandbazillen einer 24 Stunden alten Agarkultur verwandt. Sämtliche Tiere werden subkutan am Rücken infiziert und soweit subkutan desinfiziert wird, geschieht dies am Bauch; intravenös (Kaninchen) in eine Ohrvene. Zur inneren Desinfektion wird vorerst eine 2,5 % Verdünnung des Desinfiziens mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt und diese Verdünnung dann bei 37 °C in den entsprechenden Mengen und Zeitabständen injiziert.

Die Verschiedenheiten bei den Tierversuchen können allerdings auch auf andere Faktoren zurückgeführt werden.

Tabelle Nr. 27.

Innere Desinfektion von mit Anthrax infizierten Kaninchen. Die Applikation des Medikamentes geschieht intravenös in eine Ohrvene. Desinfektion geschieht etappenweise in verschiedenen Zeitabständen.

% des Desinfiziens auf Blut	% des Desinfiziens auf Körpergewicht	I. Injektion in Std. post infekt.	II. Injektion in Std. post infekt.	III. Injektion in Std. post infekt.	IV. Injektion in Std. post infekt.	Arznei-tot	Anthrax-tot	Tot nach	Kontrolle: tot nach
Desinfiziens: Benzaldehyd.									
0,5	0,025	12 Std.	13 Std.	18 Std.	24 Std.	—	+	6 Tagen	3 Tagen
0,5	0,025	12 „	15 „	—	—	—	+	7 „	3 „
0,5	0,025	12 „	15 „	—	—	+	—	15 Std.	3 „
0,5	0,025	12 „	15 „	36 Std.	60 Std.	—	+	8 Tagen	3 „
0,5	0,025	12 „	15 „	2 Tagen	3 Tagen	—	—	bleibt leben	3 „
0,5	0,025	12 „	1 Tag	2 „	3 „	—	+	9 Tagen	2 „
0,5	0,025	12 „	1 „	3 „	—	—	+	52 Std.	3 „
0,5	0,025	15 „	1 „	2 „	4 Tagen	—	—	bleibt leben	3 „
0,5	0,025	15 „	1 „	2 „	—	—	—	bleibt leben	2 „
0,5	0,025	15 „	1 „	—	—	+	+	30 Std.	2 „
Desinfiziens: Chlorbenzaldehyd.									
0,5	0,025	12 Std.	1 Tag	2 Tagen	—	—	+	7 Tagen	2 Tagen
0,5	0,025	15 „	1 „	2 „	2 Tagen	—	+	4 „	2 „
0,5	0,025	15 „	1 „	2 „	—	—	+	3 „	3 „
0,5	0,025	15 „	2 „	3 „	—	—	+	3 „	2 „
Desinfiziens: Benzaldehyd subkutan injiziert.									
2,0	0,1	sofort	6 Std.	12 Std.	1 Tag	—	+	56 Std.	3 Tagen
2,0	0,1	6 Std.	$1/2$ Tag	1 Tag	2 Tagen	—	+	46 „	2 „
2,0	0,1	12 „	1 „	2 „	2 „	—	+	46 „	3 „
3,0	0,15	sofort	6 Std.	12 Std.	1 Tag	—	+	5 Tagen	3 „

V. Injektion nach 2 Tagen
VI. „ „ 3 „



Tabelle

Einfluß der

(Technik wie bei

Mischungsverhältnisse und Modifikationen derselben	%
1. In 5 ccm Serum 0,025 ccm Benzaldehyd geträufelt, ohne vorher ersteres zu schütteln; erst nahe der Vermengung wird schwach geschüttelt.	0,5 . . . . .
2. Gleiche Prozentverhältnisse wie oben. Serum vor der Mischung nicht geschüttelt, dagegen nachher sehr stark. Benzaldehyd wird hineingeträufelt.	0,5 . . . . .
3. Gleiche Prozente wie bei 1. Serum vor der Mischung stark geschüttelt, Benzaldehyd hineingeträufelt, dann nochmals stark geschüttelt.	0,5 . . . . .
4. Gleiche Konzentration wie bei 1. Serum stark geschüttelt, Benzaldehyd wird der Glaswand nach hineinlaufen gelassen, dann starkes Schütteln.	0,5 . . . . .
5. Konzentration wie bei 1. Serum vor der Mischung nicht geschüttelt, Benzaldehyd dann plötzlich und auf einmal in das Serum geleert. Nachher stark schütteln.	0,5 . . . .
6. In 5 ccm Serum 0,05 Benzaldehyd. Mischungsart wie bei 1.	1,0 . . . . .
7. 5 ccm Serum + 0,05 Benzaldehyd. Mischung wie 2	1,0 . . . . .
8. 5 ccm „ + 0,05 „ „ „ 3	1,0 . . . . .
9. 5 ccm „ + 0,05 „ „ „ 4	1,0 . . . .
10. 5 ccm „ + 0,05 „ „ „ 5	1,0 . . . . .
11. 5 ccm „ + 0,1 „ „ „ 1	2,0 . . . . .
12. 5 ccm „ + 0,1 „ „ „ 2	2,0 . . . . .
13. 5 ccm „ + 0,1 „ „ „ 3	2,0 . . . . .
14. 5 ccm „ + 0,1 „ „ „ 4	2,0 . . . . .
15. 5 ccm „ + 0,1 „ „ „ 5	2,0 . . . . .

Kon-

Wasser	
Serum	
Serum plus Bazillenemulsion 0,2 ccm	
Serum plus rote Blutkörperchen	



Nr. 28.

Mischungsart.

Tabelle Nr. 15.)

Eiweißveränderung	Hämolyse nach	Desinfektion nach	Oberflächen-spannung
. . . . Keine	5 Std.	3 Std.	21,75
. . . . „	5 „	2 „	21,75
. . . . „	3 „	3 „	22,35
. . . . „	3 „	3 „	22,30
. . . . „	2 „	2 „	22,30
. . . . Feiner Niederschlag, leichte Trübung	60 '	30 '	24,50
. . . . Schwache Trübung	90 '	30 '	25,03
. . . . Keine	90 '	15 '	24,91
. . . . „	60 '	30 '	24,60
. . . . „	60 '	60 '	24,60
. . . . Grobflockiger Niederschlag, intensiv milchige Trübung	45 '	45 '	27,75
. . . . Geringer Niederschlag, milchige Trübung, wenig Eiweißausfällung	45 '	15 '	28,00
. . . . Kein Niederschlag, opaleszierende Trübung	45 '	15 '	28,00
. . . . Wenig feiner Niederschlag, milchige Trübung	45 '	15 '	28,00
. . . . Kein Niederschlag, leichte Trübung	30 '	15 '	27,83

trollen.

. . . .	—	‹12 Std.	17,28
. . . .	‹12 Std.	‹12 „	19,31
. . . .	—	‹12 „	—
. . . .	‹12 Std.	—	—

(Fortsetzung im nächsten Heft.)



(Aus dem Bakteriologischen Institut der Landwirtschaftskammer für die Provinz Sachsen [Leiter: Prof. Dr. Raebiger].)

Der Desinfektionswert des Chlortorfs bei der Seuchenbekämpfung.

Von

Abteilungsvorsteher **Dr. H. Rautmann** und Assistentin **E. Wiegert** in Halle a. S.

(Eingegangen am 7. Mai 1916.)

Der Gedanke, den Torf durch eine besondere chemische Behandlung zur Bekämpfung ansteckender Tierkrankheiten zu benutzen, ist nicht neu. Beispielsweise sind bereits im Jahre 1897 die Prüfungsergebnisse Professor W. Ebers[1]) bekannt geworden, der zu seinen Versuchen, die er zum Teil gemeinsam mit Professor Dr. Schulze ausführte, schwefelsäurehaltige Torfstreu benutzte.

Eine praktische Verwendung hat dieselbe aber kaum gefunden, da ihr trotz ihrer Desinfektionskraft gesundheitsschädigende Eigenschaften nicht abzusprechen waren.

Der zu Desinfektionszwecken nach Vorschrift Dr. Engels von der Deutschen Desinfektionsmittelfabrik Lipschitz & Co. in Berlin-Wilmersdorf hergestellte Chlortorf ist ein grobes Pulver von der Beschaffenheit und Farbe gemahlenen Kaffees. Der Chlorgeruch ist wenig intensiv. Die Reaktion ist stark sauer. Die Aufnahmefähigkeit für Flüssigkeiten steht derjenigen gewöhnlichen Torfmulls beträchtlich nach.

Nach Angaben des Erfinders wird der Chlortorf durch Behandeln von Torfmull mit Natronlauge und später mit Chlor hergestellt und soll dieses sowohl chemisch wie physikalisch gebunden enthalten. Bei der Fabrikation des Chlortorfs sollen neben Chlor-

[1]) Vergl. „Über die Bekämpfung von Tierseuchen mittels schwefelsaurer Torfstreu", S. 64, Stck. 5 der Mitteilungen der Deutschen Landwirtschafts-Gesellschaft 1897, und „Über Versuche mit schwefelsäurehaltiger Torfstreu zur Bekämpfung ansteckender Tierkrankheiten", S. 23, Stck. 3, 1897 ders. Mitteilg.



natrium, Chlormethyl, Chloräthyl und ähnliche Ester der genannten Säuren entstehen, welche im Gebrauch in Essigsäure, Formaldehyd und homologe Substanzen übergehen, von denen bekannt ist, daß sie stark desinfizierend wirken.

Unsere auf Veranlassung des Herrn Landwirtschaftsministers eingeleiteten Untersuchungen wurden nach folgenden Gesichtspunkten zur Durchführung gebracht:

I. Prüfung des Chlortorfs auf Sterilität,
II. Prüfung der bakterientötenden Wirkung des Chlortorfs bei Zusatz desselben zu Bouillon- und Agarkulturen,
III. Schädlichkeitsprüfungen des Chlortorfs Haustieren gegenüber,
IV. Prüfung des Chlortorfs als Stalldesinfiziens durch Versuche in der Praxis.

Zu I. Zu den **Sterilitätsprüfungen,** die am 17. 8. 15 begonnen wurden, benutzten wir die Chlortorfproben I, T und T a, die uns bereits am 26. Januar 1915 von der genannten Fabrik übersandt worden waren.

Das Untersuchungsmaterial wurde aus einer tiefen Schicht entnommen und in sterile Bouillon sowie in Petrischalen gebracht, in die flüssiger 42° C warmer Agarnährboden gegossen wurde.

Die Nährbouillon blieb während einer dreitägigen Bebrütungszeit steril, die Agarplatten in den ersten 24 Stunden; erst später gingen vereinzelte Kolonien auf.

Bei einer weiteren Versuchsreihe wurden kleine Mengen Chlortorf von der Oberfläche, aus einer tieferen Schicht und aus der Mitte der Chlortorfpackung entnommen, mit keimfreiem Wasser in sterile Petrischalen gebracht und sodann mit flüssigem, 42° C warmem Agar übergossen.

Das Ergebnis dieser Prüfung ist aus nachfolgender Tabelle ersichtlich.

	Chlortorf I		Chlortorf T		Chlortorf T a	
	nach Stunden		nach Stunden		nach Stunden	
	24	48	24	48	24	48
Oberfläche . .	1 Kolonie	1 Kolonie	1 Kolonie	1 Kolonie	steril	2 Kolonien
Tiefere Schicht	steril	steril	steril	steril	1 Kolonie	1 Kolonie
Mitte	steril	steril	steril	steril	steril	steril

Aus den Untersuchungen zur Feststellung des Keimgehaltes geht hervor, daß der Chlortorf zwar nicht vollständig keimfrei,



daß jedoch nur mit einer sehr schwachen Verunreinigung zu rechnen ist. Dieses Ergebnis gewinnt noch an Wert dadurch, daß der benutzte Chlortorf fast 7 Monate lagerte, an Wirksamkeit mithin kaum eingebüßt hatte.

Zu II. Zur **Prüfung der keimtötenden Eigenschaften** des Chlortorfs wurde aus Mangel an Hilfspersonal und Zeit lediglich das mit I bezeichnete, am 26. 1. 15 in unseren Besitz gelangte Präparat benutzt und als Testmaterial zunächst Staphylokokken gewählt.

In einem Vorversuch wurden 1, 2, 5, 10 und 15 g Chlortorf mit je 10 ccm einer 24-stündigen Staphylokokken-Bouillonkultur versetzt und gut vermischt. Nach Verlauf von 3, 8 und 24 Stunden wurden jedem Gemisch drei Ösen entnommen und mit 10 ccm flüssigem, 42° C warmem Agar zu Platten gegossen. Das Ergebnis zeigt nachfolgende Tabelle.

Tabelle I. [1])

Dauer der Einwirkung	Zusatz des Chlortorfs in Mengen von					Kontrollen	
	1 g	2 g	5 g	10 g	15 g	Staphylokokken	Chlortorf
3 Stunden	—	—	—	—	—	+++	—
8 „	—	—	—	—	—	+++	—
24 „	—	—	—	—	—	+++	—

Da schon nach 3 Stunden bei 1 g Chlortorfzusatz eine sichere Abtötung erreicht war, ist die benutzte Chlortorfmenge zu reichlich bemessen. Die nachfolgenden Versuche sind daher mit einer Ausnahme mit weniger konzentrierten Chlortorfgemischen zur Durchführung gelangt.

Die Versuche selbst sind nach zwei Richtungen hin ausgeführt worden. Da man in der Praxis einmal damit zu rechnen hat, daß Infektionserreger in bisher unverseuchte Bestände hineingelangen, kam es darauf an festzustellen, welche entwicklungshemmende Wirkung der Chlortorf in den verschiedensten Konzentrationen auf die einzelnen Seuchenerreger besitzt.

Andererseits war die Wirkung des Chlortorfs in bereits verseuchten Beständen, also gewissermaßen die keimtötende Wirkung zu prüfen.

[1]) Zeichenerklärung siehe am Schluß des Berichtes.



Die entwicklungshemmende Eigenschaft den Staphylokokken gegenüber wurde in der Weise geprüft, daß in je 10 ccm flüssigen, 42° C warmen Agar Chlortorfmengen von 0,01, 0,02, 0,05, 0,1, 0,2 und 0,5 g eingebracht wurden. Infiziert wurden sämtliche Röhrchen sodann mit ¹/₄ ccm Staphylokokken-Bouillonkultur und nach tüchtigem Umschütteln der Mischung sofort zu Platten ausgegossen.

Die mit einem Zusatz von 0,01, 0,02 und 0,05 g Chlortorf versehenen Platten zeigten ungeschwächtes Wachstum, mit 0,1 g mäßig viel Kolonien, während die Platten mit 0,2 und 0,5 g Chlortorf steril blieben.

Da das Ausgießen der Platten sofort nach dem Zusatz von Chlortorf und Bouillonkultur erfolgte, geht aus diesen Versuchen hervor, daß das keimtötende Agens des Chlortorfs sich sehr schnell ausbreitet.

Die keimtötende Wirkung des Chlortorf I Staphylokokken gegenüber wurde in der Weise geprüft, daß der Chlortorf in Mengen von 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,02 und 0,01 g in je 10 ccm sterile Bouillon gebracht und darin 3 ¹/₂ Tage gehalten wurde. Erst dann wurde zu jedem Röhrchen 1 ccm Staphylokokken-Bouillonkultur gegeben und nach 4- und 10-stündigem, ferner nach achttägigem Einwirken Agarplatten gegossen, die mit je fünf Ösen der vorstehend genannten Kulturmischung geimpft wurden.

Nach folgender Tabelle ließ sich in den höheren Konzentrationen nach bereits 4 Stunden eine deutliche Einwirkung erkennen, bei den schwächeren Konzentrationen trat die Wirkung dagegen erst nach 10 Stunden bzw. später auf. Beispielsweise

Tabelle II.

Dauer der Einwirkung	Zusatz des Chlortorfs in Mengen von						Kontrollen	
	0,5 g	0,2 g	0,1 g	0,05 g	0,02 g	0,01 g	Staphylokokken	Chlortorf
4 Stunden	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—
10 „	+	(+++)	(+++)	(+++)	+++	+++	+++	—
8 Tage	—	+	++	(+++)	+++	+++	+++	—

ließ sich eine vollkommene Abtötung der Erreger bei einem Zusatz von 0,5 g Chlortorf und einer Einwirkungsdauer von 8 Tagen ermitteln. Ob indessen dieses Ergebnis nicht bereits in kürzerer



Zeit erzielt worden wäre, ist nicht geprüft worden, doch ist anzunehmen, daß die günstige Chlortorfwirkung nicht wesentlich schneller eintreten dürfte, da unter sonst gleichen Verhältnissen das Kulturgemisch durch einen Zusatz von 0,2 g Chlortorf noch nicht vollständig vernichtet wurde.

Versuche mit Chlortorf I und Rotlaufbazillen.

In Übereinstimmung mit dem Vorversuch gegenüber Staphylokokken wurde ein gleicher mit Rotlauferregern angestellt.

Es wurden mithin 1, 2, 5, 10 und 15 g Chlortorf je 10 ccm einer 24-stündigen Rotlauf-Bouillonkultur zugesetzt und vermischt. Nach Verlauf von 4 und 20 Stunden wurden von jeder Mischung je 3 Ösen in je 10 ccm 42° C warmem flüssigen Agar geimpft und dieser zu Platten ausgegossen. In gleicher Weise wurden mit je 3 Ösen Schrägagarkulturen angelegt. Während die Kontrolle ein üppiges Wachstum zeigte, waren in allen anderen Fällen sowohl Agarplatten wie Schrägagar steril geblieben.

Die benutzte Chlortorfmenge hatte mithin eine vollständige Keimtötung herbeigeführt.

Zur Prüfung der wachstumshemmenden Wirkung des Chlortorf I dem Rotlaufbazillus gegenüber wurden zu je 10 ccm steriler Bouillon Chlortorfmengen von 0,01, 0,02, 0,05, 0,1, 0,2 und 0,5 g hinzugefügt, außerdem in jedes Röhrchen 1 ccm einer 24-stündigen

Tabelle III.

Dauer der Einwirkung	Zusatz des Chlortorfs in Mengen von						Kontrollen	
	0,5 g	0,2 g	0,1 g	0,05 g	0,02 g	0,01 g	Rotlauf	Chlortorf
				Agarplatten				
14 Stunden	—	—	—	++	++	+++	+++	—
62 „	—	—	—	—	—	++	+++	—
				Schrägagarkulturen				
14 Stunden	—	—	—	+!	++	+++	+++	—
62 „	—	—	—	—	—	+	+++	—

Rotlauf-Bouillonkultur eingebracht. Die größere Menge von 1 ccm wurde gewählt, weil das Wachstum des Rotlaufs im Verhältnis zu den Staphylokokken weniger üppig ist. Nach 14-stündigem Ver-



weilen im Brutschrank wurden aus jedem Röhrchen 5 Ösen entnommen, in 42° C warmen flüssigen Agar gebracht und dieser zu Platten ausgegossen. Desgleichen wurden Schrägagarkulturen mit je 5 Ösen geimpft. Als Kontrollen dienten eine 24-stündige Rotlauf-Bouillonkultur und ein mit 0,5 g Chlortorf versetztes Bouillonröhrchen.

Die vorstehende Tabelle III veranschaulicht die Wirksamkeit des Chlortorfs bereits in einer Konzentration von 0,02 g bei einer Einwirkungsdauer von 14 Stunden. Bei einer solchen von 62 Stunden ist eine Wirkung schon bei 0,01 g Chlortorfzusatz festzustellen gewesen.

Versuche mit Chlortorf I und Geflügelcholerabakterien.

Die entwicklungshemmende Wirkung wurde wieder in der Weise geprüft, daß zu je 10 ccm steriler Bouillon Chlortorf in Mengen von 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,02 und 0,01 g hinzugefügt und gleichzeitig jedem Röhrchen 1 ccm einer 48-stündigen virulenten Geflügelcholera-Bouillonkultur beigegeben wurde. Nach 3-, 24- und 48-stündigem Verweilen im Brutschrank wurden je 5 Ösen der Kulturmischung in 42° C warmen flüssigen Agar gebracht und dieser zu Platten ausgegossen.

Tabelle IV.

Dauer der Einwirkung	Zusatz des Chlortorfs in Mengen von						Kontrollen	
	0,5 g	0,2 g	0,1 g	0,05 g	0,02 g	0,01 g	Geflügelcholera	Chlortorf
				Agarplatten				
3 Stunden	—	—	++	++	++	++	++	—
24 „	—	—	—	+	+	+	+++	
48 „	—	—	—	—	+	+	+++	
				Schrägagarröhrchen				
3 Stunden	—	—	—	++	++	++	++	—
24 „	—	—	—	++	+++	+++	+++	—
48 „	—	—	—	+	++	+++	+++	—

Mit der gleichen Dosis wurde auch Schrägagar infiziert. Zur Kontrolle wurden 10 ccm Bouillon mit 0,1 g Chlortorf ohne Kultur-



zusatz verwandt, ferner die gleiche Bouillonmenge mit 1 ccm Geflügelcholera-Bouillonkultur ohne Chlortorfzusatz benutzt.

Eine Einwirkung war bereits nach drei Stunden bei einem Zusatz von 0,2 g Chlortorf in den Agarplatten und bei einem solchen von 0,1 g in den Agarröhrchen zu beobachten, wie dieses die vorstehende Tabelle IV kennzeichnet.

Nach längerer Einwirkung ist eine Keimtötung bzw. eine entwicklungshemmende Eigenschaft des Chlortorfs in bedeutend geringeren Konzentrationen zu erwarten.

Zur Prüfung auf abtötende Eigenschaften wurden zu je 10 ccm einer 48-stündigen Geflügelcholera-Bouillonkultur Chlortorf I in Mengen von 1,0, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,02 und 0,01 g gebracht. Nach 3-, 24- und 48-stündiger Einwirkung bei Bruttemperatur wurden mit je 5 Ösen der Kulturmischung geimpfte Agarplatten angelegt. Die Impfung von Schrägagarkulturen erfolgte mit je 3 Ösen. Als Kontrollen dienten wiederum die im vorstehenden Versuch erwähnten Gemische.

Nachfolgende Übersicht zeigt, daß in Agarplatten bereits nach 3-stündiger Einwirkung bei einem Chlortorfzusatz von 0,5 g, in Schrägagarröhrchen bei einem solchen von 0,2 g eine vollständige Abtötung der Geflügelcholerabakterien erreicht wird.

Nach längerer Einwirkung konnte auch in diesem Falle wieder bei schwächeren Konzentrationen eine Vernichtung der Seuchenerreger herbeigeführt werden.

Tabelle V.

Dauer der Einwirkung	Zusatz des Chlortorfs in Mengen von							Kontrollen	
	1,0 g	0,5 g	0,2 g	0,1 g	0,05 g	0,02 g	0,01 g	Geflügelcholera	Chlortorf
Agarplatten									
3 Stunden	—	—	+	+	++	+++	+++	+++	—
24 „	—	—	—	—	++	+++	+++	+++	—
48 „	—	—	—	—	+	++	++	+++	—
Schrägagarröhrchen									
3 Stunden	—	—	—	+	++	+++	+++	+++	—
24 „	—	—	—	—	++	+++	+++	+++	—
48 „	—	—	—	—	+	+++	+++	+++	—

Versuche mit Chlortorf I und Mäusetyphusbazillen.

Die Prüfung auf entwicklungshemmende Eigenschaften des Chlortorfs wurde auch gegenüber den Mäusetyphusbazillen in der bisher beschriebenen Weise ausgeführt. Benutzt wurden Zusätze von 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,02 und 0,01 g Chlortorf I zu je 10 ccm Bouillon, welcher alsdann 1 ccm einer 24-stündigen Mäusetyphus-Bouillonkultur hinzugefügt wurde. Nach 4-, 24- und 48-stündigem, sowie 4- und 6-tägigem Aufenthalt bei 37° C wurden aus jedem Röhrchen je 5 Ösen entnommen, in je 10 ccm 42° C warmen flüssigen Agar gebracht und dieser zu Platten ausgegossen. Die Kontrollen bestanden aus je 10 ccm Bouillon + 1 ccm Mäusetyphus-Bouillonkultur bzw. aus 10 ccm Bouillon + 0,1 g Chlortorfzusatz.

Vollkommen entwicklungshemmend erwies sich der Chlortorf bei einer 24-stündigen Einwirkung in dem Gemisch mit 0,5 g Chlortorfzusatz.

Die nachstehende Tabelle gibt über diesen Versuch näheren Aufschluß.

Tabelle VI.

Dauer der Einwirkung	Zusatz des Chlortorfs in Mengen von						Kontrollen	
	0,5 g	0,2 g	0,1 g	0,05 g	0,02 g	0,01 g	Mäuse-typhus	Chlor-torf
4 Stunden	(++)	+++	+++	+++	+++	++++	++++	—
24 „	—	(+++)	+++	++++	++++	++++	++++	—
48 „	—	(+++)	++++	++++	++++	++++	++++	—
4 Tage	—	(+++)	++++	++++	++++	++++	++++	—
6 „	—	(+++)	++++	++++	++++	++++	++++	—

Zur Prüfung auf abtötende Eigenschaften wurden Mengen von 1,0—0,01 g Chlortorf je 10 ccm einer 24-stündigen Mäusetyphus-Bouillonkultur zugesetzt und wie im vorbeschriebenen Versuch 4, 24 und 48 Stunden, ferner 4 und 6 Tage auf 37° C gehalten und von dem Material mit je 5 Ösen geimpfte Agarplatten gegossen.

Bei einem Zusatz von 1 g Chlortorf konnte die Keimtötung bereits nach 4-stündiger Einwirkung, bei einem Zusatz von 0,5 g Chlortorf nach 24 Stunden beobachtet werden. Weitere Einzelheiten sind aus nachstehender Tabelle ersichtlich.



Tabelle VII.

Dauer der Einwirkung	Zusatz des Chlortorfs in Mengen von							Kontrollen	
	1,0 g	0,5 g	0,2 g	0,1 g	0,05 g	0,02 g	0,01 g	Mäusetyphus	Chlortorf
4 Stunden	—	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—
24 „	—	—	(+++)	++++	++++	++++	++++	++++	—
48 „	—	—	(+++)	++++	++++	++++	++++	++++	—
4 Tage	—	—	während des Versuchs zerbrochen	++++	++++	++++	++++	++++	—
6 „	—	—	·/.	++++	++++	++++	++++	++++	—

Versuche mit Chlortorf I und Schweineseuchebakterien.

Zur Prüfung der entwicklungshemmenden Eigenschaften wurden zu je 10 ccm Bouillon Chlortorf in Mengen von 1—0,01 g hinzugefügt und unmittelbar darauf dieses Gemisch mit $^1/_2$ ccm einer 3-tägigen Schweineseuche-Bouillonkultur versetzt. Nach 7-, 26- und 48-stündigem bzw. 3- und 4-tägigem Verweilen im Brutschrank wurde flüssiger Agar, der mit je 5 Ösen der Kulturmischung geimpft war, zu Platten ausgegossen, bzw. Schrägagar mit je 3 Ösen geimpft. Als Kontrolle dienten wiederum 10 ccm Bouillon mit Zusatz von $^1/_2$ ccm Schweineseuche-Bouillonkultur, bzw. 10 ccm Bouillon mit 0,1 g Chlortorfzusatz.

Tabelle VIII.

Dauer der Einwirkung	Zusatz des Chlortorfs in Mengen von							Kontrollen	
	1,0 g	0,5 g	0,2 g	0,1 g	0,05 g	0,02 g	0,01 g	Schweineseuche	Chlortorf
				Agarplatten					
7 Stunden	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	—
26 „	—	—	—	—	—	?	+++	+++	—
48 „	—	—	—	—	—	++	+++	+++	—
3 Tage	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	—
4 „	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	—
				Schrägagarröhrchen					
7 Stunden	—	—	—	—	—	++	+++	+++	—
26 „	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	—
48 „	—	—	—	—	—	++	+++	+++	—
3 Tage	—	—	—	—	—	++	+++	+++	—
4 „	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	—



Wie sich aus Tabelle VIII ergibt, konnte eine vollkommene Entwicklungshemmung bereits nach 7 Stunden bei 0,05 g Chlortorfzusatz sowohl auf den Agarplatten wie Schrägagarröhrchen festgestellt werden.

Die Prüfung auf abtötende Eigenschaften des Chlortorfs wurde in der Weise ausgeführt, daß zu je 10 ccm einer 3-tägigen Schweineseuche-Bouillonkultur Chlortorf in den aus der nachstehenden Übersicht erkennbaren Mengen von 1—0,01 g hinzugefügt wurde. Die Einwirkung desselben würde nach 7- und 26-stündigem, ferner nach 2-, 3- und 4-tägigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur unterbrochen; sodann wurden Agarplatten, die mit je 5 Ösen des Gemisches geimpft waren, angelegt, bzw. Schrägagarröhrchen mit je 3 Ösen infiziert. Eine vollständige Vernichtung der Schweineseuchebakterien konnte nach 7 Stunden bei 0,2 g Chlortorfzusatz ermittelt werden. Eine längere Einwirkung des Chlortorfs zeigte eine vollständige Keimabtötung schon bei geringeren Zusatzmengen.

Tabelle IX.

Dauer der Einwirkung	Zusatz des Chlortorfs in Mengen von							Kontrollen	
	1,0 g	0,5 g	0,2 g	0,1 g	0,05 g	0,02 g	0,01 g	Schweineseuche	Chlortorf
Agarplatten									
7 Stunden	—	—	—	+	+++	+++	+++	+++	—
26 „	—	—	—	?	+	+++	+++	+++	—
2 Tage	—	—	—	—	—	+++	++++	++++	—
3 „	—	—	—	—	—	+!	+++	+++	—
4 „	—	—	—	—	—	+!	+++	+++	—
Schrägagarröhrchen									
7 Stunden	—	—	—	+	++	++	+++	+++	—
26 „	—	—	—	?	+	+++	+++	+++	—
2 Tage	—	—	—	—	—	(+++)	+++	+++	—
3 „	—	—	—	—	—	++	+++	+++	—
4 „	—	—	—	—	—	+!	+++	+++	—

Versuche mit Chlortorf I und Kolibakterien.

Die Prüfung der entwicklungshemmenden Eigenschaften des Chlortorfs Kolibakterien gegenüber wurde wiederum in der Weise ausgeführt, daß der Mischung von 10 ccm Bouillon und Chlortorf in Mengen von 1—0,02 g ½ ccm einer 24-stündigen Koli-Bouillon-

kultur hinzugefügt wurde. Nach 7-, 24- und 48-stündigem bzw. 3- und 4-tägigem Aufenthalt der Röhrchen im Brutschrank wurden mit je 5 Ösen des Gemisches geimpfte Agarplatten gegossen. Als Kontrollen dienten Röhrchen mit 10 ccm Bouillon und 0,5 ccm Koli-Bouillonkultur, sowie 10 ccm Bouillon und 0,1 g Chlortorfzusatz.

Nach 24-stündiger Einwirkung war eine Wachstumshemmung bei 0,5 g Chlortorfzusatz festzustellen, wie dieses die nachstehende Tabelle dartut.

Tabelle X.

Dauer der Einwirkung	Zusatz des Chlortorfs in Mengen von						Kontrollen	
	1,0 g	0,5 g	0,2 g	0,1 g	0,05 g	0,02 g	Koli	Chlortorf
7 Stunden	(+)	++	(+++)	+++	(++++)	++++	++++	—
24 „	—	—	++	+++	+++	++++	++++	—
48 „	—	—	+	(++++)	++++	++++	++++	—
3 Tage	—	—	—	(++++)	++++	++++	++++	—
4 „	—	—	—	(++++)	++++	++++	++++	—

Die Prüfung der abtötenden Eigenschaften des Chlortorfs den Kolibakterien gegenüber erfolgte wie bisher in der Weise, daß zu je 10 ccm einer 24-stündigen Koli-Bouillonkultur Chlortorf in Mengen von 1—0,02 g hinzugefügt und nach einem 7-, 24- und 48-stündigem bzw. 3- und 4-tägigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur mit je 5 Ösen der Mischung geimpfte Agarplatten angelegt wurden. Als Kontrollen dienten 10 ccm einer Koli-Bouillonkultur sowie 10 ccm sterile Bouillon mit 0,1 g Chlortorfzusatz. Eine vollständige Abtötung der Kolibakterien konnte bei einem Zusatz von 0,5 g Chlortorf nach 48-stündiger Einwirkung festgestellt werden, wie dieses die folgende Übersicht zeigt.

Tabelle XI.

Dauer der Einwirkung	Zusatz des Chlortorfs in Mengen von						Kontrollen	
	1,0 g	0,5 g	0,2 g	0,1 g	0,05 g	0,02 g	Koli	Chlortorf
7 Stunden	+	+++	(++++)	(++++)	(++++)	++++	++++	—
24 „	3 Kol.	+	+++	+++	+++!	++++	++++	—
48 „	—	—	(+++)	+++!	(++++)	++++	++++	—
3 Tage	—	—	(+++)	(++++)	(++++)	++++	++++	—
4 „	—	—	(+++)	(++++)	++++	++++	++++	—

Aus derselben ist ferner ersichtlich, daß Kolibakterien sich widerstandsfähiger als die bisher benutzten Bakterienarten mit Ausnahme der etwa gleich schwer zu tötenden Mäusetyphusbazillen erweisen.

Versuche mit Chlortorf I und Milzbrandbazillen.

Die Prüfung der entwicklungshemmenden Eigenschaften des Chlortorfs Milzbranderregern gegenüber wurde in der Weise geprüft, daß Chlortorf in Mengen von 1—0,02 g, wie dieses die nachstehende Übersicht kennzeichnet, steriler Bouillon zugesetzt wurde.

Tabelle XII.

Dauer der Einwirkung	Zusatz des Chlortorfs in Mengen von						Kontrollen	
	1,0 g	0,5 g	0,2 g	0,1 g	0,05 g	0,02 g	Milzbrand	Chlortorf
10 Std.	+!	+!	(+)	+	+	++	+++	—
27 „	+	+	+	+	++	+++	+++!	—
3 Tage	(+)	(+)	+	+!	++	+++	++++	—
6 „	1 Kolonie	10 Kolonien	17 Kolonien	19 Kolonien	+++	+++	++++	—
8 „	1 „	6 „	10 „	24 „	(++++)	(++++)	++++	—
10 „	—	8 „	9 „	11 „	++++	++++	++++	—

Die mit 1 bzw. 0,5 g Chlortorf beschickten Röhrchen wurden nunmehr mit je 0,25, die übrigen mit 0,2 ccm einer 48-stündigen, reichlich sporenhaltigen Milzbrand-Bouillonkultur geimpft. Nach 10- und 27-stündigem, ferner nach 3-, 6- und 10-tägigem Aufenthalt im Brutschrank wurden je 5 Ösen aus jedem Kulturröhrchen entnommen, in 42° C warmen flüssigen Agar gebracht, der zu Platten ausgegossen wurde. Als Kontrollen dienten 10 ccm Bouillon und 0,2 ccm Milzbrand-Bouillonkultur, sowie 10 ccm Bouillon, der 0,1 g Chlortorf zugefügt war.

Eine vollständige Entwicklungshemmung konnte nach 10-tägiger Einwirkung eines Zusatzes von 1 g Chlortorf einwandfrei ermittelt werden. Wie die Tabelle zeigt, war eine Beeinflussung der Wachstumsenergie aber schon bei geringerem Zusatz und weniger langer Einwirkungszeit festzustellen.

In Übereinstimmung mit vorstehendem Versuch ließ sich auch die abtötende Eigenschaft des Chlortorfs sporenhaltigem Milzbrandmaterial gegenüber feststellen, obwohl die Bedingungen zur Ab-

tötung bereits zahlreich vorhandener Erreger ungünstiger als bei einer in der Entwicklung begriffenen Kultur liegen.

Wie bei ähnlichen früheren Versuchen wurde zu 10 ccm einer 48-stündigen Milzbrand-Bouillonkultur Chlortorf in Mengen von 1—0,02 g hinzugefügt und die Einwirkungsdauer auf 10 und 27 Stunden bzw. auf 3, 6, 8 und 10 Tage bemessen. Nach dieser Zeit wurden aus jedem Röhrchen je 5 Ösen entnommen und hiermit Agar geimpft, der zu Platten ausgegossen wurde.

Als Kontrollen wurden eine 48-stündige Milzbrand-Bouillonkultur und 10 ccm Bouillon + 0,1 g Chlortorfzusatz benutzt. Eine vollständige Vernichtung der Milzbrandkeime ist zwar auch nach 10-tägiger Einwirkung selbst bei einem Zusatz von 1 g Chlortorf nicht erfolgt, doch konnte eine Abnahme unter den gegebenen Bedingungen bis auf 4 Kolonien festgestellt werden.

Auch sonst konnte eine wesentliche Beeinflussung beobachtet werden, die besonders bei 0,1 g Chlortorfzusatz erstmalig in die Erscheinung trat. Die nachfolgende Übersicht zeigt weitere Einzelheiten.

Tabelle XIII.

Dauer der Einwirkung	Zusatz des Chlortorfs in Mengen von						Kontrollen	
	1,0 g	0,5 g	0,2 g	0,1 g	0,05 g	0,02 g	Milzbrand	Chlortorf
10 Stunden	++	++	+!	++	++	++	++	—
27 „	+!	++	+!	++	(++)	++!	+++!	—
3 Tage	+	(++)	(++)	+	(++)	+++	+++	—
6 „	6 Kolonien	+!	+	+	++	+++	+++	—
8 „	4 „	+!	+	+	++	++++	++++	—
10 „	4 „	+!	+!	+!	++	++++	++++	—

Da Milzbrand von allen benutzten Seuchenerregern seiner Dauerformen wegen am schwersten abzutöten ist, und auch in diesem Falle die Beeinflussung durch Chlortorf nicht versagt hat, dürfte die Desinfektionskraft desselben besonders augenfällig sein.

Da unter den praktischen Verhältnissen damit zu rechnen ist, daß bei den meisten Infektionskrankheiten die Erreger ständig nach und nach aus dem Tierkörper ausgeschieden werden und dadurch stets eine Neuinfektion der Aufenthaltsräume der erkrankten Individuen stattfindet, haben wir durch die beiden nachfolgenden Versuchsreihen die Wirksamkeit des Chlortorfs diesen Vorbedingungen gegenüber einer Prüfung unterzogen.

Zu diesem Zweck wurden je 10 ccm Bouillon mit Chlortorf in Mengen von 2—0,05 g versetzt und sofort 0,5 g Koli-Bouillonkultur zugefügt.

Die gleichen Röhrchen erhielten dann in Zwischenräumen von 2 zu 2 Tagen nochmals je 0,5 g Koli-Bouillonkultur, ohne daß der Chlortorfzusatz erneuert wurde.

Nach einer Einwirkungszeit von 24 bzw. 48 Stunden wurden mit je 5 Ösen des Kulturgemisches geimpfte Agarplatten gegossen und das Ergebnis der Chlortorfwirkung festgestellt.

Die nachstehende Übersicht zeigt, daß eine Chlortorfmenge von 0,5 g trotz 6-maligen Zusatzes von je 0,5 ccm Koli-Bouillonkultur die Erreger stets abzutöten vermochte. Es sind mithin in den steril gewordenen Röhrchen noch wirksame keimtötende Substanzen zurückgeblieben, die auch bei den weiteren Infektionen desinfizierend wirkten. Eine Erschöpfung in der Wirkung wäre bei der Verwendung von ½ g Chlortorf erst bei weiterer Fortsetzung des Versuchs zu erwarten gewesen. Dagegen vermochten 0,2 g Chlortorf die Keimtötung auch bei der erstmalig verwandten Koli-Kultur nicht vollständig herbeizuführen. Bemerkenswert ist jedoch, daß keimtötende Substanzen in dem Gemisch zurück-

Tabelle XIV.

Dauer der Einwirkung	Zusatz des Chlortorfs in Mengen von						Kontrollen		Bemerkungen
	2,0 g	1,0 g	0,5 g	0,2 g	0,1 g	0,05 g	Koli	Chlortorf	
24 Std.	—	—	1 Kol.	++	(++++)	++++	++++	—	
48 „	—	—	—	++!	++++	++++	++++	—	2. Zusatz von 0,5 ccm Koli-Bouillonkultur
24 „	—	—	—	(+++)	++++	++++	++++	—	
48 „	—	—	—	++	(++++)	++++	++++	—	3. Zusatz
24 „	—	—	—	+++	++++	++++	++++	—	
24 „	—	—	—	+++	++++	++++	++++	—	
48 „	—	—	—	+++	++++	++++	++++	—	4. Zusatz
24 „	—	—	—	(++++)	++++	++++	++++	—	
48 „	—	—	—	(++++)	++++	++++	++++	—	5. Zusatz
48 „	—	—	—	(++++)	++++	++++	++++	—	6. Zusatz
24 „	—	—	—	(++++)	++++	++++	++++	—	

geblieben sein müssen, da eine Beeinflussung des Wachstums auch nach den weiteren Infektionen unverkennbar war.

Ein weiterer Versuch mit Chlortorf und Koli-Bakterien ist mit dem alleinigen Unterschiede angestellt worden, daß der Zusatz der Koli-Bouillonkultur zu dem mit Chlortorf in fallenden Mengen von 2—0,05 g versetzten Röhrchen erst erfolgte, nachdem die Bouillon den Chlortorf 8 Tage ausgelaugt hatte. Auch in diesem Falle genügte 0,2 g Chlortorf nicht vollständig, um die Erreger abzutöten, doch konnte eine Beeinflussung des Wachstums auch bei den von 2 zu 2 Tagen wiederholten Infektionen, die stets mit 0,5 g Koli-Bouillonkultur erfolgten, festgestellt werden, wie dieses die folgende Übersicht erkennen läßt.

Tabelle XV.

Dauer der Einwirkung	Zusatz des Chlortorfs in Mengen von						Kontrollen		Bemerkungen
	2,0 g	1,0 g	0,5 g	0,2 g	0,1 g	0,05 g	Koli	Chlortorf	
24 Stunden	—	—	—	++	(++++)	++++	++++	—	
48 „	—	—	—	++!	(++++)	++++	++++	—	2. Zusatz von 0,5 ccm Koli-Bouillonkultur
24 „	—	—	—	++!	++++	++++	++++	—	
48 „	—	—	—	++!	++++	++++	++++	—	3. Zusatz
48 „	—	—	—	+++	++++	++++	++++	—	4. Zusatz
24 „	—	—	—	+++	++++	++++	++++	—	
48 „	—	—	—	++++	++++	++++	++++	—	

Auch dieser Versuch beweist, daß selbst nach achttägiger Auslaugung des Chlortorfs die Wirksamkeit gegenüber den Seuchenerregern nicht nachläßt.

Zu III. Schädlichkeitsprüfungen des Chlortorfs Haustieren gegenüber.

Am 6. 8. 1915 wurde eine Meerschweinchenbucht, die relativ junge Tiere in größerer Zahl enthielt, mit einer Einstreu von Chlortorf versehen. Zu gleicher Zeit erhielt der Unterkunftsraum eines Schweines eine reichliche Chlortorfeinstreu. Durch tägliche Kontrolle wurde festgestellt, daß eine Ätzwirkung auf die Extremitäten der Stallinsassen nicht eingetreten war.

Auf die Schleimhäute der Nase wirkte der Chlorgeruch bei Meerschweinchen in der Weise ein, daß nach jedesmaliger frischer

Einstreu ein kurze Zeit anhaltendes Niesen der Tiere hervorgerufen wurde.

Durch die Aufnahme von Chlortorf beim Wühlen des Schweines sind Krankheitserscheinungen weder bei diesem Versuche noch bei den später zu beschreibenden Prüfungen des Chlortorfs als Stalldesinfiziens beobachtet worden.

Zu IV. Prüfung des Chlortorfs als Stalldesinfiziens durch Versuche in der Praxis.

Zu diesem Zwecke wurde ein Schweinebestand gewählt, in dem die chronische Schweineseuche seit mehreren Jahren herrschte.

Der Versuch selbst wurde in der Weise zur Durchführung gebracht, daß eine gleiche Zahl gleichaltriger und gleich schwerer Schweine in zwei räumlich getrennte Stallungen gebracht wurden. Die Hälfte der Tiere erhielt eine Einstreu von Chlortorf, die zweite Hälfte die bisher übliche Einstreu. Vor Einbringen der Schweine in die Stallungen wurde durch Wägung eine genaue Feststellung des Körpergewichts vorgenommen.

In 14-tägigen Zwischenräumen erfolgten weitere Gewichtsaufnahmen sämtlicher Tiere. Da es sich herausstellte, daß das Chlortorflager ohne weiteren Zusatz von Einstreumaterialien relativ schnell durchfeuchtet und zu einer Schlammasse umgewandelt wurde, ist zur Streckung des Chlortorfs zunächst eine Strohlage in die Ställe gebracht worden, auf welche das Chlortorfpulver in dünner Schicht aufgebracht wurde.

Über diese Versuche berichtete der Versuchsansteller (Freiherr von Biela auf Zscheiplitz a. d. Unstrut) folgendes:

Aufgestallt wurden je 4 Schweine am 16. 9. 1915. An diesem Tage betrug das Gewicht der mit Chlortorf zu behandelnden Tiere 210 Pfund, das der Kontrolltiere 182 Pfund. Am 30. 9. wogen die ersteren 230, die letzteren 199 Pfund. Am 14. 10. war das Gewicht der Schweine in der Chlortorfbucht auf 264, das der Kontrolltiere auf 200 Pfund gestiegen.

Beim Abschluß der Versuche am 28. 10. hatten die mit Chlortorf behandelten Schweine ein Gewicht von 280, die nicht behandelten ein solches von 216 Pfund erreicht. Mithin haben die vier Läuferschweine in der mit Chlortorf desinfizierten Bucht 70 Pfund, die unter gewöhnlichen Verhältnissen gehaltenen 34 Pfund zugenommen Besonders betonte der Versuchsansteller, daß die Kon-



trolltiere bei Anstellung des Versuchs ein gesundes Aussehen zeigten, während die mit Chlortorf behandelten Tiere der Schweineseuche verdächtig waren. Hiernach ist der Gesundheitszustand wesentlich im günstigen Sinne beeinflußt worden.

Zur Kontrolle der ersten Prüfung wurde eine zweite Versuchsserie in der Weise durchgeführt, daß die Chlortorfeinstreu bereits hochtragenden Muttersauen gegeben wurde, und daß auch nach dem Abferkeln die neugeborenen Tiere ständig auf einer mit Chlortorf desinfizierten Streu gehalten wurden.

Während nach den bisherigen Erfahrungen in dem betreffenden Bestande durchschnittlich von 10 geborenen Tieren zwei Stück der Schweineseuche erlagen, die Ferkel auch nach ihrem Absetzen eine unreine Haut bekamen und zeitweise husteten, ist bei der Chlortorfbehandlung bisher kein Tier zugrunde gegangen.

Auch sind die sonst beobachteten Übelstände in Wegfall gekommen. Der Versuchsansteller war daher mit der Wirkung des Chlortorfs sehr zufrieden und beabsichtigt, das Präparat auch weiterhin stets zu verwenden, falls nicht ein zu hoher Preis den Gebrauch desselben ausschließt.

Um eine noch sicherere Unterlage für die Chlortorfwirkung zu ermöglichen, wurde in unserem Bakteriologischen Institut der folgende praktische Versuch mit Milzbranderregern angestellt.

Am 4. 10. 1915 wurden 250 g Chlortorf mit 100 ccm Aufschwemmung einer sporenhaltigen Milzbrand-Agarkultur gemischt und nach 24 Stunden zwei Meerschweinchen in den betreffenden Behälter gebracht. Während eines viertägigen Verweilens in dem Topfe, in dem das zur Aufnahme bestimmte Futter, das aus Spinatabfällen, Rüben und Kleie bestand und in inniger Berührung mit dem Infektionsmaterial war, konnten keinerlei Krankheitserscheinungen beobachtet werden. Durch Agarplattenkulturen konnten nach Ablauf dieser Zeit Milzbranderreger in dem Chlortorf nicht mehr nachgewiesen werden. Während einer insgesamt 10-tägigen Beobachtungszeit blieben die Versuchstiere stets gesund.

Bei einem zweiten Versuch wurden je zwei 48-stündige Milzbrand-Agarkulturen mit 450 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt und das Ganze mit 350 g Chlortorf und zur Kontrolle mit 250 g Torfmull gut vermischt in Steintöpfen 19 Stunden hindurch stehen gelassen. Nach Ablauf dieser Zeit wurden in diese Behälter zwei



Meerschweinchen gesetzt, denen zuvor kleine Hautverletzungen an den Fußsohlen bzw. an der Schleimhaut des Maules beigebracht waren. Das verabreichte Futter, welches aus Runkelrüben und Mohrrüben bestand, wurde mit dem infizierten Torfmull innig vermischt, damit die Tiere gezwungen wurden, Milzbranderreger aufzunehmen bzw. in die Hautwunden zu bringen. Da es sich zeigte, daß die Einstreu schnell durchfeuchtete, die Wunden andererseits schon nach kurzer Zeit sich vollkommen geschlossen hatten, und die Tiere sowohl im infizierten als im nicht verseuchten Behälter gesund blieben, wurde der Versuch mit folgender Abänderung, die den Verhältnissen in der Praxis mehr entspricht, fortgesetzt.

Am 4. 11. 1915 wurden je 500 g weißer Sand mit 100 ccm Milzbrandbazillen-Aufschwemmung, wozu zwei 24-stündige Agarkulturen benutzt wurden, gut vermischt und etwa 24 Stunden im Brutzimmer und noch weitere 20 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Alsdann wurde das gleiche Quantum Sand unter etwa 1200 g Chlortorf bzw. 300 g gewöhnliches Torfmull gemischt. Das Verhältnis des Chlortorfs zum Torfmull wurde gewählt, weil der erstere bedeutend schwerer als das letztere ist und nur auf diese Weise eine gleich große Menge Einstreu erzielt werden konnte.

Nach viertägigem Stehen bei Zimmertemperatur wurden in jeden Behälter zwei Meerschweinchen eingesetzt, denen in der vorbeschriebenen Weise durch Hautschnitte die Sohlen leicht verletzt waren. Das Futter, das aus in Scheiben geschnittenen Rüben bestand, wurde mit dem infizierten Einstreumaterial verunreinigt. Vor dem Einbringen der Meerschweinchen wurden sowohl von dem infizierten Chlortorf als auch dem gewöhnlichen Torfmull einige Ösen entnommen und hiermit Agar geimpft und zu Platten ausgegossen.

Der Chlortorf erwies sich als keimfrei, während das gewöhnliche Torfmull zahlreiche Milzbrandkeime enthielt. Am 12. 11. 1915 verendete das erste, am 14. 11. 1915 das zweite der im Torfmullkäfig befindlichen Meerschweinchen. In beiden Fällen wurde mikroskopisch und kulturell Milzbrand nachgewiesen.

Bis zum Abschluß der Versuche am 26. 11. waren die Meerschweinchen des Chlortorfkäfigs weder an Milzbrand erkrankt noch verendet.

Aus den Gesamtversuchen geht hervor, daß der Chlortorf als ein wertvolles Desinfektionsmittel zu betrachten ist und insbesondere als Dauerdesinfiziens bei Stalldesinfektionen eine Rolle zu spielen berufen sein dürfte.

Zeichenerklärung der Tabellen.

—	bedeutet	kein Wachstum.
+	„	Wachstum.
++	„	gutes Wachstum.
+++	„	sehr gutes Wachstum.
++++	„	äußerst üppiges Wachstum.

Die mit Klammern bzw. Ausrufungszeichen versehenen +-Zeichen bringen geringeres bzw. besseres Wachstum zum Ausdruck als die entsprechende Anzahl +-Zeichen allein.

? bedeutet zweifelhaftes Wachstum.

(Aus der Tropenabteilung des Hygienischen Instituts der Kgl. Tierärztlichen Hochschule, Berlin. Vorsteher: Prof. Dr. P. Knuth.)

Über das Kontagium der Rinderpest.

Ein kritisches Sammelreferat.

Von

Dr. phil. et med. vet. **P. J. du Toit.**

(Eingegangen am 15. September 1916.)

Als die gefürchtetste aller Kriegstierseuchen galt seit alters her die Rinderpest. Und mit Recht, denn sie ist als Begleiterin sämtlicher Kriege der letzten Jahrhunderte aufgetreten und hat unter den Rindviehbeständen der betroffenen Länder ungeheuere Verluste verursacht. Daß die Rinderpest in neuerer Zeit nichts von ihrer verheerenden Kraft eingebüßt hat, geht aus ihrem Verlauf in den während der letzten Jahrzehnte von ihr heimgesuchten Ländern zur Genüge hervor.[1]) Die Berichte (z. B. von Theiler)

[1]) Dieser Punkt muß von vornherein betont werden. Denn der Unbefangene könnte geneigt sein, aus den Berichten über den verhältnismäßig milden Verlauf der Rinderpest in Deutsch-Ostafrika seit dem Jahre 1905 (vgl. besonders v. Ostertag, 1916) den gegenteiligen Schluß zu ziehen. Dieser milde Verlauf muß aber ohne Zweifel auf eine andere Ursache zurückgeführt werden, und zwar ist die nächstliegende Erklärung die, daß die Rinderpest seit ihrem ersten Auftreten im Jahre 1890 ununterbrochen im Lande geherrscht hat. Dadurch hat das einheimische Vieh eine gewisse Immunität erlangt, wie wir das auch von anderen Ländern her kennen. Erst das Heranwachsen eines nicht immunen Viehbestandes in einzelnen Landesteilen hat ein verlustreiches Wiederauftreten der Seuche möglich gemacht. Hierbei wollen wir die Kontroverse, inwiefern es sich dabei überhaupt um die Rinderpest gehandelt hat, außer Betracht lassen.

Eines steht fest: Sollte die Rinderpest heute nach Deutschland eingeschleppt werden, so würde sie sich, sofern sie nicht wirksam bekämpft wird, mit größter Schnelligkeit ausbreiten und aller Wahrscheinlichkeit nach die übliche Mortalitätsziffer von 90 bis 95% der gefährdeten Rinder erreichen.



über die Rinderpestepizootie in Südafrika in den Jahren 1896 bis 1898 lesen sich geradezu wie Schreckensmärchen.

Wenn nun die mitteleuropäischen Länder am Anfang des dritten Jahres dieses furchtbarsten aller Kriege noch frei von der Rinderpest sind, so stellt diese Tatsache dem deutschen Veterinärwesen ein glänzendes Zeugnis aus. Denn die Gefahr einer Einschleppung der Rinderpest bestand vom ersten Kriegstage an und besteht heute noch. Dieser Gefahr ist Rechnung getragen worden. Bei allen Wiederholungskursen für Tierärzte, die während des Krieges an den tierärztlichen Hochschulen abgehalten wurden, wurde die Rinderpest neben dem Rotz der Pferde am eingehendsten behandelt.

Die Rinderpest steht also heute wieder im Vordergrund des Interesses, nachdem sie in den verflossenen Jahrzehnten fast in Vergessenheit geraten war. Es dürfte demnach nicht unwichtig sein, einen Blick zu werfen auf die Ergebnisse, die die Erforschung dieser Seuche in außereuropäischen Ländern in den letzten Jahren gezeitigt hat. Denn diese sind zum Teil so wertvoll, daß sie dem deutschen Tierarzt, der auf eine Bekämpfung der Rinderpest vorbereitet sein muß, nicht unbekannt bleiben dürfen.

Auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. Knuth habe ich es daher unternommen, die neueren, zum größten Teil in fremdsprachigen und schwer zugänglichen Zeitschriften veröffentlichten Arbeiten auf diesem Gebiete im Zusammenhang zu besprechen. Ich werde mich dabei in der Hauptsache auf die das Kontagium der Rinderpest betreffenden Angaben beschränken. Gerade auf diesem Gebiete liegen aus neuerer Zeit einige sehr beachtenswerte Arbeiten vor, die nur zum geringen Teil bisher in die deutsche Literatur Eingang gefunden haben. Hieraus erklärt sich die Tatsache, daß auch in den allerneuesten deutschen Veröffentlichungen über die Rinderpest manche Widersprüche und Unrichtigkeiten (so z. B. über die Filtrierbarkeit des Virus) sich finden.

In seinem im Jahre 1913 erschienenen Referat „Über das Auftreten und die Bekämpfung der Rinderpest in der Gegenwart“ schreibt Knuth: „Vielleicht würde es mit diesen verbesserten Methoden gelingen, näheren Aufschluß über die Natur des Rinderpesterregers zu gewinnen. Auch die Züchtungsversuche, die bisher ganz resultatlos waren, sollten jetzt wieder aufgenommen werden“ (S. 6). Inwiefern dieser Wunsch durch die vielleicht gerade durch

diesen Satz angeregten Arbeiten der letzten Jahre in Erfüllung gegangen ist, wird aus nachstehenden Ausführungen hervorgehen.

Der Erreger der Rinderpest ist auch heute noch nicht bekannt, d. h. mit den bisher angewandten Färbungsverfahren ist es nicht gelungen, ihn sichtbar zu machen. Es wäre jedoch voreilig, hieraus den Schluß ziehen zu wollen, daß er über die Grenze der Sichtbarkeit hinausgeht. Kolle (1898, S. 398) glaubt, er könne nicht viel kleiner sein als der Influenzabazillus Pfeiffers, da er sonst die gewöhnlichen Bakterienfilter passieren würde. Schon vor Ende des vorigen Jahrhunderts konnte von Koch, Kolle u. A. nachgewiesen werden, daß die bis dahin (von Edington, Nencki, Sieber, Wyznikiewicz usw.) beschriebenen Bakterien mit dem Erreger der Rinderpest nichts zu tun hatten. Wenn also auch das Rinderpestkontagium morphologisch noch nicht definiert werden kann, so sind seine Eigenschaften doch eingehend studiert, so daß der Satz, das Rinderpestkontagium sei unbekannt, heute nur noch sehr bedingt wahr bleibt. Seine Eigenschaften sollen jetzt der Reihe nach besprochen werden.

I. Infektiosität.

Die Rinderpest ist bekanntlich eine der „ansteckendsten“ Krankheiten. Sie kann sich mit erschreckender Schnelligkeit über ein Land ausbreiten. In Südafrika kam die Rinderpest vom Norden her mit derselben Geschwindigkeit, mit der ein mit Ochsen bespannter Transportwagen fährt. Die Frage, wie sie sich in der Natur ausbreite, ist allerdings noch nicht genügend geklärt.

Nicolle und Adil-Bey zeigten (1899 und 1901), daß alle Körperflüssigkeiten, Exkrete und Eingeweideteile eines kranken Tieres virulent sind. Aber auch das Fleisch, die Knochen und Häute enthalten das Kontagium. In der Natur dürfte der Kot und Harn die Hauptrolle bei der Ansteckung und Ausbreitung der Krankheit spielen; weniger wichtig scheint die Rolle des Nasensekrets zu sein. Neuere exakte Versuche von Ward, Wood und Boynton (1914), auf die weiter unten näher eingegangen werden soll, beweisen indessen, daß auch unsere bisherige Vorstellung über die Ansteckung durch Vermittlung des Kotes einer gründlichen Revision unterzogen werden muß.

Eine Übertragung durch die Luft scheint ausgeschlossen zu sein. Schon eine dünne Bretterwand oder ein Wassergraben



schützt gesunde vor einer Ansteckung seitens benachbarter rinderpestkranker Tiere.

Außerordentlich wichtig ist ferner die Tatsache, die aus den genannten Versuchen von Ward, Wood und Boynton hervorgeht, daß infizierte Tiere nur während der Fieberperiode der Krankheit und am sichersten beim Sinken der Temperatur imstande sind, durch enges Berühren die Rinderpest auf empfängliche Tiere zu übertragen. Empfängliche Tiere, die während des Stadiums der Genesung, als die Temperatur schon fast normal war, der Berührung mit kranken ausgesetzt waren, erkrankten nicht (1914, S. 77).

Für die künstliche Ansteckung wird in der Regel das Blut kranker Tiere genommen. Wie außerordentlich infektiös das Blut ist, beweist die Tatsache, daß es Koch gelang, mit $^1/_{500}$ ccm Blut ein Tier mit Rinderpest zu infizieren (1897, S. 242), wobei die später wiederholt bestätigte interessante Beobachtung gemacht wurde, daß es auf die Schwere der Erkrankung keinen Einfluß ausübte, ob eine derartig minimale Dosis oder mehrere Liter Blut dem Tier injiziert wurden. Nicolle und Adil-Bey ist es nicht gelungen, mit $^1/_{1000}$ ccm Blut die Rinderpest zu erzeugen (allerdings nur bei einem einzigen Versuch — Mitteilung von Yersin, 1904, S. 423), dagegen nennt Kolle $^1/_{1000}$ ccm virulentes Blut eine dosis certe letalis (1897, S. 819). Woolley (1906) konnte dies nicht vollauf bestätigen. Die genannte kleinste Dosis tötete zwar Rinder, die aus Amerika nach den Philippinen eingeführt worden waren, vermochte aber bei den einheimischen Rindern der nicht infizierten Inseln nur ausnahmsweise eine Infektion hervorzurufen. Sogar $^1/_{10}$ ccm virulentes Blut infizierte diese zweifellos empfänglichen Tiere nicht regelmäßig, und nach Verimpfung von 5 ccm ist die Inkubationszeit nach Woolley kürzer, als wenn nur 1 ccm verwendet wird. In diesem Zusammenhang ist der Befund von Walker (1908) interessant, der feststellte, daß Höhenrinder in Indien 18 mal empfänglicher für die Rinderpest sind als die Niederungsrinder.[1]) Boynton (1914a) hat die Kapillarmethode benutzt, um kleinste Mengen Blut zu isolieren. Es gelang ihm mit $^1/_{2970}$ ccm Rinderpestblut die Krankheit zu erzeugen, da-

[1]) Man muß hier auch an die Möglichkeit der Existenz von verschiedenen Virusstämmen denken, wie sie von Kraus und Loewy (1915) bei der Hühnerpest nachgewiesen sind.



gegen infizierte 1/9060 und 0,0001 ccm empfängliche Rinder nicht mehr. [1])

Da es mit so kleinen Mengen Blut gelingt, die Krankheit zu erzeugen, so kommt Kolle zu dem zweifellos berechtigten Schluß. „die Rinderpestmikroben müssen in geradezu enormer Menge im Blut enthalten sein,“ daß sie aber trotzdem mikroskopisch nicht auffindbar sind, beweise ihre außerordentliche Kleinheit.

Auch mit sehr geringen Dosen anderer Erzeugnisse rinderpestkranker Tiere kann eine Infektion erzielt werden. So infizierten Nicolle und Adil-Bey Tiere mit 1/4 ccm Zerebrospinalflüssigkeit, 10 ccm Urin, 1/4 ccm Peritonealflüssigkeit usw.

II. Tenazität und Resistenz.

In allen älteren Abhandlungen über die Rinderpest konnte man lesen, daß das Kontagium sich Wochen und Monate lang im Stalle oder im Freien an dem Dünger, Stroh oder an anderen Gegenständen virulent erhalten kann. Diese Angaben sind durch neuere experimentelle Untersuchungen vollständig widerlegt worden. Es hat sich vielmehr ergeben, daß das Rinderpestkontagium außerordentlich hinfällig ist.

Theiler (1897) fand, daß Blut bei 36—40° C aufbewahrt nach 2 Tagen seine Virulenz verliert, der Sonne ausgesetzt und getrocknet (bei 34° C) erzeugt es nach 2 Stunden keine Erkrankung mehr. Durch höhere Hitzegrade (60° und darüber) wird es sofort, durch einfaches Trocknen nach spätestens 2 Tagen zerstört (Yersin). Braddon zeigte, daß das Sonnenlicht das Kontagium in 5 Stunden unwirksam macht. Auch durch Fäulnis wird es sehr bald vernichtet.

Praktisch wichtig ist die Tatsache, daß die Häute von an Rinderpest verendeten Tieren die Seuche nicht verschleppen können, wenn sie an der Sonne getrocknet werden, bis sie sich nicht mehr in Falten schlagen lassen und beim Beklopfen einen klingenden Ton von sich geben. v. Osterstag (1916) macht den Vorschlag, nachzuprüfen, ob dieser Grad der Austrocknung der Häute im Schatten ebenfalls genügt, das Kontagium abzutöten. Daß dies der Fall sein wird, ist nach den obigen Angaben nicht zu bezweifeln.

[1]) Bei der Hühnerpest benötigt man nach den Angaben von Doerr und Pick (1915) in der Regel nur 0,00001 ccm Serum (bisweilen 0,001; in seltenen Fällen 0,000001) und im Durchschnitt 0,000000001 ccm einer Aufschwemmung von gewaschenen roten Blutkörperchen, um eine Infektion hervorzurufen.



Aber auch unter günstigsten Verhältnissen geht das Kontagium verhältnismäßig rasch zu Grunde. Auf Eis in kleinen Pipetten aufbewahrt verliert das Blut nach 6—7 Tagen seine Virulenz (Nicolle und Adil-Bey, 1899). Diese beiden Autoren haben eine Reihe weiterer Versuche über diese Frage angestellt, die von Interesse sind, da es unter Umständen von größter Wichtigkeit ist, das Kontagium möglichst lange virulent zu erhalten. Defibriniertes oder mit Zitrat versetztes Blut konnten sie in einer Menge von 200 ccm bei 15—18° C 12 Tage lang virulent erhalten. Mit Gelatine vermischt (1 : 5) und auf Eis aufbewahrt erwies sich das Blut nach 32 Tagen noch infektiös, nach 60 Tagen dagegen nicht mehr; im Wärmeschrank verlor diese Mischung nach 4—6 Tagen ihre Virulenz. Blut mit virulenter Zerebrospinalflüssigkeit vermischt (8 Tropfen Blut auf 5 ccm Flüssigkeit) bei 37° C an der Luft gehalten, wirkte nach 7 Tagen nur unsicher infektiös; im Vakuum gehalten infizierte es überhaupt nicht mehr. Blut mit Martin'schem Bouillonserum vermischt verlor seine Virulenz an der Luft bei 37° C aufbewahrt in etwa 5 Tagen, im Vakuum nach etwa 3 Tagen. Dieser letztere Befund, daß das Kontagium im Vakuum rascher zugrunde geht als an der Luft, veranlaßt die Autoren, es als aerob zu betrachten (1901, S. 719).

Nach Nicolle und Adil-Bey genügt eine 500fache Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung, um virulentes Blut unwirksam zu machen, dagegen erzielte Koch eine typische Infektion mit derselben Verdünnung und zwar in der sehr geringen Dosis von nur 1 ccm. Koch zeigte ferner, daß Glyzerin das Kontagium leicht zerstört; nach Yersin kann eine Mischung von 1 Teil Blut mit 1 Teil Glyzerin bereits nach 4 Stunden keine Infektion mehr hervorrufen.

Gegen Säuren ist das Virus sehr empfindlich, etwas weniger gegen Alkalien. Von den üblichen Desinfektionsmitteln sind 2% Karbolsäure, 1/1000 Sublimat und 1% Kalkmilch wirksam.

Virulente Gehirnflüssigkeit 20 Tage lang auf Eis aufbewahrt, erweist sich nach Nicolle und Adil-Bey in einer Dosis von 20 ccm als unwirksam. Bei 37° C aufbewahrt ist es nach 4 Tagen nicht mehr virulent. Dasselbe Resultat ergibt sich mit Peritonealflüssigkeit.

Virulentes Blut, von einem Blutegel aufgenommen, kann nach Nicolle und Adil-Bey (1901) nach 16 Tagen noch eine Infektion



hervorrufen. Boyton (1913) stellte eine große Reihe von Experimenten über dieses Thema an und konnte ermitteln, daß das Blut sich mindestens 25 Tage lang in der von ihm benutzten Blutegelart virulent erhalten kann. Er zeigte ferner, daß, wenn Blutegel durch mechanische oder andere Reize veranlaßt werden, das 5 Tage vorher von ihnen aufgenommene Rinderpestblut an das umgebende Wasser abzugeben, solches Wasser imstande ist, die Rinderpest auf empfängliche Tiere zu übertragen. Ein Blutegel, der zuerst auf einem rinderpestkranken Tier gesogen hat, kann jedoch die Krankheit durch Weitersaugen auf einem empfänglichen Tier nicht übertragen. Da aber die Blutegel häufig Blut in das Wasser oder auf das die Tümpel umgebende Gras abgeben, so spielen sie vielleicht doch eine nicht zu unterschätzende Rolle bei der natürlichen Ausbreitung der Krankheit. Vielleicht lassen sich gerade die Fälle, die 30—40 Tage nach anscheinendem Erlöschen der Seuche auftreten, auf diese Weise erklären.

Die Frage der Haltbarkeit des Kontagiums im Freien, über die ebenfalls große Unklarheit herrschte, ist in neuerer Zeit von Ward, Wood und Boynton (1914) durch eine größere Reihe schöner Experimente einer genauen Prüfung unterzogen worden. Es hat sich auch hier gezeigt, daß die früher verbreitete Ansicht, das Rinderpestkontagium könne sich monatelang auf infizierten Wiesen und Weiden erhalten, völlig zu Unrecht bestand. Leider kann ich nicht auf jedes einzelne dieser 26 wichtigen Experimente eingehen, sondern muß mich darauf beschränken, die Versuchsanordnung zu skizzieren und die allgemeinen Schlußfolgerungen zu zitieren. Es wurden 3 Drahtumzäunungen (Corrales) benutzt, die sich hinsichtlich ihrer Größe, Tränkevorrichtung, Feuchtigkeit, Beschattung usw. voneinander unterschieden. Die Versuche gestalteten sich dann im allgemeinen so, daß rinderpestkranke oder infizierte Tiere in eine solche Umzäunung gebracht und in einem bestimmten Stadium der Erkrankung daraus entfernt wurden. Nach Ablauf einer bestimmten Anzahl Tage oder Stunden wurden dann empfängliche Tiere in dieselbe Umzäunung gebracht und verschieden lang darin belassen. Diese Versuche wurden bei allen möglichen Witterungsverhältnissen vorgenommen und nach allen erdenklichen Richtungen hin modifiziert. Als wichtigste Gesamtergebnisse ihrer Versuche geben die Autoren, neben den schon oben zitierten, u. a. folgende an:



Es konnte nicht nachgewiesen werden, daß das Rinderpestvirus sich länger als 24 Stunden in Corrales ohne Gras aber mit Wassertümpeln virulent erhielt.

Tiere infizierten sich in derartigen Corrales innerhalb $^1/_2$ Stunde, 12 Stunden bzw. $17^1/_2$ Stunden nach Entfernung der kranken Tiere.

Das Virus im Harn, der mit Wasser verdünnt und auf das Gras gesprengt wurde, blieb in einigen Fällen, aber nicht immer, 36 Stunden lang infektiös — jedoch niemals länger.

Kot mit Wasser verdünnt und auf das Gras gesprengt, infizierte ein Tier nach 24 Stunden.

Kot und Harn mit Wasser verdünnt und in einem Gefäß im Schatten aufbewahrt, blieb 36 Stunden lang infektiös, aber nicht länger.

Es wurden keine Anhaltspunkte dafür gewonnen, daß geheilte Fälle die Krankheit übertragen können.

Die erwähnten Tatsachen zeigen, daß das Rinderpestvirus bald nach der Ausscheidung durch das kranke Tier zugrunde geht.

In den angeführten Experimenten deutet nichts darauf hin, daß das Kontagium sich längere Zeit auf der Oberfläche der verseuchten Gegenden erhalten kann.[1])

Der drittletzte Satz veranlaßt mich, auf die Frage der Virusträger noch kurz einzugehen. Die meisten modernen Forscher glaubten nicht an das Vorkommen solcher Tiere, und die Frage wurde überhaupt selten erörtert, bis Mrowka im Jahre 1914 eine

[1]) Es dürfte nützlich sein, auch in diesem Zusammenhang an die neueren Versuche von Doerr und Pick (1915) über die Infektiosität der Hühnerpest zu erinnern. Die Hühnerpest galt früher allgemein als sehr kontagiös, dagegen haben die beiden Autoren gezeigt, daß man gesunde Hühner ohne Gefahr mit Blut von pestkranken Tieren füttern kann. Bei einem Versuch wurde ein an Pest verendetes Huhn zunächst in Benzin gelegt, um die Ektoparasiten abzutöten. Dann wurde das Kadaver geöffnet und zu einem gesunden Huhn in den Käfig gelegt. Das gesunde Tier fraß von den Organen des verendeten, ohne zu erkranken. Diese Versuche unterstützten also die Vermutung, daß die Hühnerpest durch Zwischenträger übertragen wird.

Vielleicht müßten die Versuche von Ward, Wood und Boynton ähnlich gedeutet werden. Es ist denkbar, daß auch hier Zwischenträger in Betracht kommen. Jedenfalls müßte bei späteren ähnlichen Versuchen an diese Möglichkeit gedacht werden.



Arbeit über die Rinderpest in Ostasien veröffentlichte, in der er die Frage von neuem aufwarf. Diese Arbeit wird in der soeben erschienenen Abhandlung von Hutyra und Marek über die orientalische Rinderpest ausführlich referiert. Mrowka fand bei anscheinend gesunden Schlachtrindern und -kälbern pathologisch-anatomische Veränderungen (Hämorrhagien, Geschwüre, Narben) auf der Labmagenschleimhaut, die mit den Veränderungen bei der Rinderpest die größte Ähnlichkeit haben. Er glaubt nun, daß diese Tiere sämtlich einen leichten Anfall der Rinderpest überstanden haben, und daß das Kontagium sich an den so veränderten Stellen der Schleimhaut virulent erhalten hat. Die in Ostasien häufig beobachteten Neuausbrüche der Rinderpest in augenscheinlich ganz gesunden Herden erklärt er mit der Annahme, daß bei Rindern mit derartigen Veränderungen das Kontagium wieder die Oberhand bekommen könne (z. B. nach einer Schwächung der Tiere durch äußere Verhältnisse), und solche Tiere dann zu Virusausscheidern werden können. Seine Infektionsversuche mit derartig verändertem Schleimhautmaterial hatten allerdings einen negativen Erfolg. Er stützt sich auf die von Theiler (1902) gemachten Erfahrungen bei dem Wiederausbruch der Rinderpest in Südafrika. Dagegen ist aber zu betonen, daß Theiler selbst den Wiederausbruch dadurch erklärt, daß die Seuche wahrscheinlich in einer milden Form ununterbrochen in den Rindviehbeständen der Kaffern geherrscht hat. Die Ansicht Theilers unterscheidet sich also von der Mrowkas dadurch, daß Theiler ein Tier, das die Rinderpest einmal, wenn auch in einer milden Form, überstanden hat, für immun hält, Mrowka dagegen glaubt, die Seuche könne bei einem solchen Tier nochmals zum Ausbruch kommen und dann eine Epizootie verursachen. Ohne ein eigenes Urteil über die Angaben von Mrowka aussprecheu zu wollen, sei hier nur daran erinnert, daß sehr ähnliche Labmagenschleimhautveränderungen, wie sie Mrowka gesehen hat, auch von K. F. Meyer bei dem ostafrikanischen Küstenfieber beschrieben sind. Ferner wissen wir aus den Mitteilungen von Eggebrecht (1908) und Martini (1907), daß eine mit dem afrikanischen Küstenfieber identische oder sehr nahe verwandte Krankheit, bei der „Kochsche Plasmakugeln“ nachgewiesen wurden (persönliche Mitteilung von Prof. Dr. Knuth), auch in Ostasien herrscht (vgl. auch Lichtenheld, 1910). Wir glauben also, daß die Ansicht von Mrowka

mit einiger Vorsicht aufzunehmen ist. Jedenfalls ist es keineswegs bewiesen, daß Virusträger tatsächlich vorkommen.

Ob nicht vielleicht bei der Ausbreitung der Rinderpest auch Zwischenwirte eine Rolle spielen, ist eine bis heute vollkommen ungelöste Frage (vgl. S. 9 Fußnote).

III. Filtrierbarkeit.

Die erste Angabe über die Filtrierbarkeit des Rinderpestkontagiums findet sich meines Wissens bei Semmer (1895). Er schreibt: „Durch Chamberland'sche Filter filtriertes Material enthält das Kontagium nicht mehr, da große Mengen solchen Filtrats, subkutan beigebracht, von Kälbern ohne Nachteil ertragen wird" (S. 37). Mit derselben Bestimmtheit behaupten Kolle und Turner (1898), „daß der Infektionsstoff Pasteur-, Chamberland- oder Berkefeld-Filter nicht zu passieren vermag. Wenn man nämlich defibriniertes virulentes Blut durch solche Filter, sei es langsam, sei es rasch, unter Ansaugung filtriert, so ist das Filtrat selbst in großen Mengen nicht infektiös" (S. 361). Ähnlich berichten auch Nencki, Sieber und Wyznikiewicz (1898): „Von dem Chamberland'schen oder Berkefeld'schen Filter werden sie (die Pestmikroben) zurückgehalten und sind Filtrate virulenter Organextrakte vollkommen unschädlich" (S. 535). Auch in der ersten Veröffentlichung von Nicolle und Adil-Bey über die Rinderpest (1899) wird berichtet, daß, wenn man defibriniertes, auf das zehnfache verdünntes Blut durch Chamberlandfilter oder Berkefeldkerzen filtriert, das Filtrat nicht virulent ist und keine schützende Eigenschaften besitzt. Augenkammerwasser und Zerebrospinalflüssigkeit verhalten sich ähnlich (S. 323, 324).

Es herrscht also hier bei sämtlichen Autoren die schönste Übereinstimmung, nämlich daß das Rinderpestkontagium nicht filtrierbar sei. Vergleicht man nun hiermit die Veröffentlichungen der letzten Jahre über die filtrierbaren Virusarten im allgemeinen und über die Rinderpest im besonderen, so findet man überall den Erreger der Rinderpest zu den filtrierbaren Mikroorganismen gezählt (vgl. Loeffler, 1911, Doerr, 1911, Lipschütz, 1913, Sobernheim, 1913, K. F. Meyer, 1914, Panisset, 1914 Hutyra und Marek, 1913 und 1916).

Dieser Umschwung in der Auffassung über die Filtrierbarkeit



des Rinderpestkontagiums, datiert vom Jahre 1902, als Nicolle und Adil-Bey eine Reihe von Versuchen veröffentlichten, die dartun sollten, daß das Kontagium unter Umständen doch die gebräuchlichen Filter zu passieren vermag. Diese Versuche haben ein gewisses historisches Interesse erlangt, insofern als alle späteren Autoren auf sie zurückgriffen. Es sei mir daher erlaubt, etwas länger bei diesen Experimenten zu verweilen. Sie sind zwar schon sehr oft zitiert, aber fast ebenso oft auch falsch zitiert worden. Ich greife als Beispiel die letzte Veröffentlichung von Hutyra und Marek (1916) heraus. Auf Seite 3 schreiben die Autoren: „Die Forschungen wurden in eine neue Bahn gelenkt durch die Entdeckung von Nicolle und Adil-Bey im Jahre 1902, wonach Körpersäfte rinderpestkranker Rinder sich auch nach der Durchleitung durch Tonfilter ansteckungsfähig erweisen; denn es wurde hierdurch der Beweis erbracht, daß der Erreger der Rinderpest in die Reihe der sogenannten filtrierbaren Ansteckungsstoffe gehört . . . .“ und auf Seite 9: „Wichtig für die weiteren Forschungen ist der Versuchsbefund von Nicolle und Adil-Bey vom Jahre 1902, wonach mit physiologischer Kochsalzlösung stark verdünnte Gehirnemulsion, zerebrospinale Flüssigkeit, Darmkot, sowie in die Bauchhöhle kranker Tiere eingespritzte Flüssigkeit nach der Filtration durch dünnwandige Berkefeldsche Tonfilter oder durch poröse Chamberlandsche Kerzen sich beim Tierversuch virulent erweist. Nach diesen Versuchsergebnissen, die seither auch von Kolle, Semmer u. a. bestätigt wurden, muß der Erreger der Rinderpest zu den filtrierbaren Mikroorganismen gezählt werden.“ Leider fügen die Autoren ihrer Abhandlung kein Literaturverzeichnis bei, so daß ich nicht in der Lage bin, ihre Behauptung, die Ergebnisse von Nicolle und Adil-Bey seien von Kolle, Semmer u. a. seither bestätigt worden, nachzuprüfen. Mir ist es trotz eifrigster Bemühung nicht gelungen, irgend eine Stelle ausfindig zu machen, wo Kolle oder Semmer sich seit dem Jahre 1902 überhaupt zu dieser Frage geäußert hat.

Ich lasse zunächst eine kurze Übersicht über die Versuche von Nicolle und Adil-Bey folgen, wobei ich die Kontrollversuche usw. weglasse.

In der ersten im Jahre 1902 erschienenen Veröffentlichung (1902a) berichten die Autoren über folgende Versuche aus dem Jahre 1899:



I. 2 ccm virulentes defibriniertes Blut wurde mit der 10 fachen Menge Leitungswasser verdünnt, durch einen Berkefeldfilter filtriert und 3 ccm davon einem Kalb injiziert. Es blieb gesund.

II. 20 ccm virulente Zerebrospinalflüssigkeit wurde mit der doppelten Menge Wasser verdünnt und filtriert (Berkefeld). 30 ccm davon wurden einem Kalb injiziert, das nicht erkrankte, sich aber später als immun erwies.

III. 3 Liter virulentes Serum wurde mit der gleichen Menge Wasser verdünnt, filtriert und einem Kalb verimpft. Es bekam typische Rinderpest.

IV. 3 Liter defibriniertes Blut wurde mit 9 Liter 1% Kochsalzlösung verdünnt und 6 Tage stehen gelassen, bis sich die Blutkörperchen abgesetzt hatten. Die klare Flüssigkeit wurde filtriert und 8 Liter davon einem Kalb verimpft, das an Rinderpest erkrankte.

V. 2 Liter virulente Peritonealflüssigkeit[1]) wurde durch eine Berkefeldkerze Nr. 2 filtriert und 250 ccm davon einem Kalb injiziert, das typische Rinderpest bekam.

VI. 200 ccm virulente Peritonealflüssigkeit wurde durch Berkefeld Nr. 11 filtriert. Ein Kalb erhielt 10 ccm des Filtrats, ein zweites 20 ccm; beide erkrankten an der Rinderpest.

In der zweiten Veröffentlichung aus dem Jahre 1902 (1902 b) werden folgende Versuche angeführt:

I. 10 g virulente Gehirnmasse wurde mit 90 ccm Wasser verrührt und 20 Stunden auf Eis stehen gelassen, dann geklärt, durch eine dünnwandige (amincie) Berkefeldkerze filtriert und 60 ccm davon einem Kalbe injiziert, das an Rinderpest erkrankte und starb.

II. 85 ccm Diarrhoeflüssigkeit wurde mit 850 ccm Leitungswasser verdünnt, geklärt und durch eine dünnwandige Berkefeldkerze filtriert. 150 ccm wurde einem Kalb injiziert, das die Rinderpest bekam und starb.

III. Die Faekalmasse einiger Ziegen, die an Rinderpest eingegangen waren, wurde verdünnt, geklärt, weiter verdünnt und durch eine dünnwandige Berkefeldkerze filtriert. 1 Liter des Filtrats wurde einem Rind injiziert, das gesund blieb, sich nach 9 Tagen aber als resistent erwies.

IV. 250 ccm Peritonealflüssigkeit wurde durch eine normalwandige Berkefeldkerze filtriert und einem Rind injiziert. Das Tier blieb gesund, widerstand aber am 10. Tage einer Infektion.

V. 210 ccm Peritonealflüssigkeit wurde durch eine normalwandige

[1]) Diese „Peritonealflüssigkeit“, von der noch viel die Rede sein wird, wird gewöhnlich so gewonnen, daß rinderpestkranke Tiere auf der Höhe der Erkrankung mehrere Liter physiologischer Kochsalzlösung oder 0,5% Kalium- (oder Natrium-) Zitratlösung in die Bauchhöhle gespritzt bekommen und nach einigen Stunden getötet werden. Die Flüssigkeit wird dann steril entnommen und hat ungefähr die gleiche infektiöse Kraft wie Rinderpestblut.



Berkefeldkerze filtriert und einem Kalb injiziert, das an Rinderpest erkrankte und starb.

VI. 50 ccm Peritonealflüssigkeit wurde ebenso filtriert und einem 1jährigen Rinde injiziert. Das Tier blieb gesund, erwies sich aber am 12. Tage als resistent.

VII. Eine Mischung verschiedener Zerebrospinalflüssigkeiten wurde verdünnt und durch eine Chamberlandkerze F filtriert. 1 Liter des Filtrats wurde einem 1jährigen Rind injiziert, das gesund blieb, jedoch am 15. Tage einer Infektion widerstand.

Überblicken wir diese Versuche, so fällt zunächst die Verschiedenheit ihrer Ergebnisse auf; von einer Gesetzmäßigkeit derselben kann nicht die Rede sein. Von den 13 Versuchen sind 7 positiv und 6 negativ ausgefallen. Es scheinen hier Faktoren mitzuspielen, die bei den Versuchen nicht berücksichtigt wurden, so daß bei anscheinend gleicher Anordnung die Resultate doch ganz verschieden ausfielen (vgl. Versuch IV—VI der zweiten Reihe). Welcher Art diese Faktoren sein könnten, werden wir später sehen.

Fassen wir nun die erste Versuchsreihe etwas genauer ins Auge. Die Versuche I und II bestätigen die von den älteren Autoren (s. o.) bereits gefundene Tatsache, daß das Kontagium des Blutes oder der Gewebssäfte unter gewöhnlichen Bedingungen von Berkefeldfiltern zurückgehalten wird. Versuche III und IV fielen positiv aus, d. h. das Kontagium soll in diesen beiden Fällen den Filter passiert haben. Wir dürfen diesem Ergebnis aber berechtigten Zweifel entgegenbringen, denn Koch, Kolle und besonders Theiler (1897, S. 195) haben einwandfrei nachgewiesen, daß das Serum von rinderpestkranken Tieren (das bei Versuch III und IV angewandt wurde) auch im unfiltrierten Zustande überhaupt kein Kontagium enthält. Es scheint hier also entweder eine Verunreinigung des Filtrats oder eine Sekundärinfektion der Versuchstiere vorgekommen zu sein.

Die Versuche V und VI bringen nun allerdings etwas ganz Neues. Hier wird zum ersten Mal mit „Peritonealflüssigkeit“ gearbeitet, und beide Filtrationsversuche fielen positiv aus. Der hier mitgeteilte Befund wird in fast allen späteren Veröffentlichungen als eine feststehende Tatsache angenommen. So schreibt Sobernheim (1913, S. 974): „Das Rinderpestvirus ist in der Regel nicht filtrierbar .... wird aber rinderpestkranken Tieren Kochsalzlösung in größeren Mengen intraperitoneal injiziert und



nach 1—2 Stunden aus der Bauchhohle wieder gewonnen, so wirkt diese Flüssigkeit genau so stark infektiös wie virulentes Blut und behält diese Eigenschaft auch nach der Filtration (Nicolle und Adil-Bey, Yersin, Ruediger). Offenbar ist also das Medium, in dem sich der Erreger befindet, von Bedeutung für den Filtrationseffekt.“ Im ähnlichen Sinne äußern sich Hutyra und Marek (s. o.).

Was haben nun die späteren Nachprüfungen dieser Frage gelehrt? Passiert das Rinderpestkontagium in der Peritonealflüssigkeit wirklich unter allen Umständen die gebräuchlichen Filter? In der zweiten mitgeteilten Versuchsreihe von Nicolle und Adil-Bey (1902b) berichten sie über 3 weitere Filtrationsversuche mit Peritonealflüssigkeit, von denen einer positiv, die anderen beiden (Versuch IV und VI) aber negativ ausfielen. In diesen beiden Fällen wurde also das Kontagium auch in diesem Medium von einer normalwandigen Berkefeldkerze zurückgehalten. Es hat also den Anschein, als ob die meisten Autoren nur von der ersten Veröffentlichung von Nicolle und Adil-Bey Kenntnis genommen hatten.

Die Frage nach der Filtrierbarkeit des Kontagiums in der Peritonealflüssigkeit wurde zuerst von Yersin (1904) nachgeprüft. Er stellte Peritonealflüssigkeit in der üblichen Weise her, filtrierte einen Teil davon durch eine Chamberlandkerze B, den anderen Teil durch eine Chamberlandkerze F. 1 ccm des ersten Filtrates (B) wurde einem Kalb verimpft, das gesund blieb, dagegen bekam ein zweites Kalb, das 1 ccm des Filtrates F erhielt, typische Rinderpest und verendete nach 14 Tagen. Yersin zieht den Schluß, daß das Virus von der Kerze B zurückgehalten wird, die Kerze F dagegen „regelmäßig“ passiert. Ob er außer der angeführten noch weitere Versuche angestellt hat, geht aus seinen Ausführungen nicht hervor.

Memmo, Martoglio und Adani (1904) haben die Filtrierbarkeit des Virus in verdünntem Rinderpestblut nachgeprüft und wollen festgestellt haben, daß es von einer Chamberlandkerze F zurückgehalten wird (vgl. auch Nicolle und Adil-Bey, Versuch VII, Reihe 2), dagegen eine Berkefeldkerze passiert.

Auch Woolley (1906) stellte Versuche über die Filtrierbarkeit des Kontagiums in verdünntem Blut an, die Resultate sind jedoch derartig verschieden und zweideutig, daß ich davon Abstand



nehmen kann, die 3 Versuchsreihen hier näher zu besprechen. Er selbst sagt, daß der Erreger offenbar die Poren eines Pasteur-Chamberlandfilters passieren kann oder nicht, je nach den äußeren Bedingungen. Es sei daher eine weitere Prüfung dieser Frage nötig (S. 582).

Einen sehr beachtenswerten Beitrag zu unserer Kenntnis über die Filtrierbarkeit des Kontagiums lieferte Todd (1907). Dieser Autor, der selbst seine Versuche unter Anwendung peinlichster Vorsichtsmaßregeln ausführte, weist auf das sehr leichte Zustandekommen einer sekundären Infektion bei den Experimenten hin und knüpft daran die Bemerkung, daß man viel mehr Wert legen soll auf eine kleine Anzahl negativer Resultate, unter strengen Versuchsbedingungen erzielt, als auf eine große Experimentenzahl mit positiven Ergebnissen und weniger strengen Bedingungen. Todd verdünnte defibriniertes virulentes Blut auf das fünffache mit physiologischer NaCl-Lösung, filtrierte einen Teil (a) derselben möglichst langsam durch einen engporigen Berkefeldfilter, den anderen Teil (b) möglichst rasch durch einen sehr weitporigen Berkefeldfilter. Zwei hochempfängliche Zypernrinder bekamen je 50 ccm des Filtrats a subkutan und zwei andere je 50 ccm des Filtrats b. Alle 4 Tiere blieben gesund, erwiesen sich aber bei einem 10 Tage später vorgenommenen Kontrollversuch als empfänglich. Hier wurde das Kontagium also sogar durch rasche Filtration durch einen sehr weitporigen Berkefeldfilter zurückgehalten.

Da die Poren eines Chamberlandfilters viel enger sind als die eines Berkefeldfilters, schien es dem Autor fast überflüssig, den Versuch mit ersterem Filter auch noch auszuführen. Der Vollständigkeit halber tat er es trotzdem und verfuhr dabei folgendermaßen; 40 ccm virulentes Blut wurde mit einer Pipette ins Innere eines sterilen Chamberlandfilters F gebracht und der Hals desselben steril verschlossen. Der Filter wurde daraufhin unter strengen aseptischen Bedingungen in die Bauchhöhle eines Zypernrindes gebracht. Die Wunde heilte per primam, und das Tier blieb vollkommen gesund. Nach 13 Tagen erwies es sich als hochempfänglich für die Rinderpest.

Ein kritischer Überblick über die früheren Veröffentlichungen auf diesem Gebiet und die Resultate seiner eigenen Versuche veranlassen Todd zu der Schlußbetrachtung, daß nur sehr ungenügende Beweise zugunsten der Möglichkeit, daß das

Rinderpestkontagium einen Filter passieren kann, vorliegen (S. 577).

In dieser Auffassung wird man nur bestärkt durch die späteren von Ruediger über diese Frage angestellten Versuche. Dieser Forscher ging auch mit größter Vorsicht zu Werke und benutzte z. B. fliegensichere Stallungen, um eine mögliche Übertragung der Rinderpest durch Insekten zu vermeiden. In seiner ersten Veröffentlichung berichtet Ruediger (1908a) über 4 Versuchsreihen: I. mit Galle, II. mit virulentem Blut, III. mit lackfarbig gemachtem Blut und IV. mit Peritonealflüssigkeit. Von jeder dieser 4 Flüssigkeiten wurden 4 Teile genommen. Der 1. Teil blieb unfiltriert und diente zur Kontrolle, der 2. Teil wurde durch einen Berkefeldfilter V filtriert, der 3. Teil durch einen Berkefeldfilter N und der 4. durch einen Berkefeldfilter W. Hiervon wurde je 50 ccm einem empfänglichen Rind subkutan beigebracht. Versuch I,1 (also mit unfiltrierter Galle eines rinderpestkranken Tieres) fiel positiv aus, d. h. das Versuchsrind erkrankte an Rinderpest am 7. Tage nach der Impfung und starb am 13. Dieses Resultat wirkt befremdend; denn es kann nach den Forschungen von Koch, Kolle u. A. gar keinem Zweifel unterliegen, daß die unfiltrierte Galle von rinderpestkranken Rindern nicht imstande ist, die Krankheit zu übertragen. Zwar wirkt der Rückstand der filtrierten Galle sehr infektiös, doch wird diese Wirkung in der unfiltrierten Galle durch schwach immunisierend wirkende Antikörper, die die Filterwand passieren, aufgehoben. Die lange Inkubationszeit (7 Tage) bei diesem Versuch wäre an sich schon geeignet gewesen, Zweifel über die Richtigkeit des Ergebnisses bei uns aufkommen zu lassen, beträgt doch die Inkubationsdauer bei den übrigen Versuchen dieses Berichtes fast durchweg nur 3 oder 4 Tage.[1]) Es ist bei diesem Versuch also wohl zweifellos zu einer unbeabsichtigten sekundären Infektion des Versuchstieres gekommen, und gerade deshalb habe ich diesen Versuch hier hervorgehoben, um zu zeigen, wie derartige Fehler auch dem gewissenhaftesten Forscher unterlaufen können.

Sämtliche Versuche, empfängliche Rinder mit filtrierter

[1]) Dieser Einwand ist allerdings an sich nicht sehr schwerwiegend, wenn man bedenkt, daß bei der Pferdesterbe die Inkubationszeit nach den Versuchen von Ph. Kuhn (1913) bis 45 Tage betragen kann, während 10 Tage früher allgemein als längste Zeitdauer galt.



Galle oder filtriertem Blut (Reihe I, II und III) zu infizieren, fielen negativ aus, d. h. das Kontagium wurde in diesen Medien von allen 3 Sorten Berkefeldfilter zurückgehalten. Die 3 Versuche mit filtrierter Peritonealflüssigkeit fielen dagegen positiv aus.

In einer zweiten Veröffentlichung berichtet Ruediger (1908b) über weitere Filtrationsversuche mit virulenter Peritonealflüssigkeit und zwar benutzte er diesmal Berkefeldfilter N und W und Chamberlandfilter F und B. Mit den beiden Berkefeldfiltern erhielt er nun wieder positive, mit den beiden Chamberlandfiltern hingegen negative Resultate. Da nun aber Yersin bei seiner Nachprüfung der Versuche von Nicolle und Adil-Bey gefunden hatte, daß das Kontagium in der Peritonealflüssigkeit einen Chamberlandfilter F „regelmäßig" passierte (s. o.), so stellte Ruediger (1909) eine weitere Versuchsreihe über diese Frage an. Er wählte zu diesem Zwecke unter einer großen Zahl Chamberlandfilter F 4 heraus, die die weitesten Poren zeigten. Durch jeden dieser 4 Filter wurde virulente Peritonealflüssigkeit filtriert und je 50 ccm des Filtrats einem Rind injiziert. Alle 4 Tiere blieben gesund, erwiesen sich aber bei den späteren Kontrollversuchen als empfänglich.

* * *

Ziehen wir nunmehr das Fazit aus allen diesen Filtrationsversuchen.

Zunächst sei wieder an die Bemerkung von Todd erinnert, daß man einigen wenigen negativen Resultaten, unter strengen Vorsichtsmaßregeln erzielt, mehr Wert beimessen soll als einer großen Anzahl positiver Resultate. Ja, ein einziger negativ verlaufener Versuch, bei dem sämtliche Fehlerquellen ausgeschaltet waren, ist geeignet, den Wert einer großen Anzahl positiv ausgefallener Versuche in Frage zu stellen. Die Erklärung ist einfach. Wir wollen uns den Verlauf eines solchen Filtrationsversuches vergegenwärtigen. Zuerst wird das Ausgangsmaterial (z. B. Blut oder Peritonealflüssigkeit) vor der Filtration auf seine Infektiosität durch Verimpfung an ein empfängliches Rind geprüft. Bekommt das Tier die Rinderpest (wobei natürlich wieder die Möglichkeit einer sekundären Infektion auszuschließen ist), so wissen wir, daß das Material das Kontagium enthält. Dann wird filtriert und das Filtrat einem anderen Versuchstier verimpft.



Fällt der Versuch nun negativ aus, d. h. bleibt das Tier gesund, so ist nur noch nachzuweisen (durch Verimpfung von virulentem Materiäl), daß das Tier für die Rinderpest empfänglich ist. Wenn es sich bei dem Kontrollversuch als empfänglich erweist, so läßt der ursprügliche Filtrationsversuch einen und nur den einen Schluß zu, nämlich daß das Kontagium wirklich von dem Filter zurückgehalten wurde. Eine andere Deutung ist ausgeschlossen.

Ganz anders verhält es sich aber mit Versuchen, die ein positives Resultat ergeben. Hier erkranken die Tiere nach Verimpfung des Filtrats. Es ist nun aber unmöglich, den Zusammenhang zwischen Erkrankung und Impfung zu beweisen. Die Tiere hätten sich nach der Impfung oder auch schon vor der Impfung infizieren, oder das Filtrat hätte mit Infektionsstoff verunreinigt werden können usw. Wenn nun auch alle derartigen Möglichkeiten ausgeschaltet werden könnten, so bliebe noch eine Fehlerquelle bestehen, die nicht so leicht nachzuweisen ist — nämlich die Konstruktion des Filters selbst. Eine einzige fehlerhafte Stelle in dem Filter genügt natürlich, um den Infektionsstoff durchzulassen und das Resultat des Versuches zu beeinträchtigen. Ich muß hier daher noch kurz auf die Konstruktion der bei derartigen Versuchen gebräuchlichen und oben schon vielfach erwähnten Filter eingehen.

Es ist hier nicht der Ort, die vielen ins einzelne gehenden Arbeiten über diesen Gegenstand (z. B. von v. Esmarch, Hofstädter, W. Rosenthal, P. Schmidt usw.) zu erörtern; ich möchte nur auf die zusammenfassenden Darstellungen besonders von Doerr (1911) und Lipschütz (1913) hinweisen. Die Berkefeldfilter bestehen aus gebrannter Infusorienerde und werden von der Fabrik mit den Marken W, N oder V versehen, je nachdem sie wenig, normal oder viel Wasser in einem bestimmten Zeitraum durchlassen. Die Chamberlandfilter bestehen aus Porzellan und werden mit B oder F bezeichnet, je nachdem sie wenig oder viel Wasser durchlassen. Nun ist aber schon die Herstellung und die Eichung in der Fabrik keine einheitliche. Berkefeldfilter, die das eine mal mit W versehen werden, erhalten das andere mal ein N. Und die Chamberlandfilter verhalten sich in Bezug auf ihre Keimdurchlässigkeit gerade umgekehrt wie beim Wasserdurchlässigkeitsversuch. Die Fabrik bezeichnet also den Filter B als dichter, der Bakteriologe den Filter F. Für den Filtrationsversuch von größter Wichtigkeit ist die „wirksame Porengröße“ (Rosenthal) des



Filters, d. h. die engste Stelle, die der Keim auf seinem Wege durch die Filterwand zu passieren hat, die aber leider nicht direkt gemessen werden kann. Enthält ein Filter auch nur kleinste Risse, wie sie beim Nachglühen besonders der Berkefeldfilter zum Zwecke der Sterilisation leicht entstehen können, so ist er für den Filtrationsversuch wertlos. Man benutzt am besten einen Filter nur einmal und dann auch nur den ersten Teil des Filtrats. Der Versuch ist ferner von unzähligen anderen Faktoren abhängig, so z. B. von der Dauer der Filtration, dem Druck (positiv oder negativ), der Temperatur, der Verdünnung der zu filtrierenden Flüssigkeit und ihrem Eiweißgehalt, der Dicke der Filterwand usw. Solange die Filtration nicht nach bestimmten Regeln — nach dem Vorschlage von Marchoux — von allen Autoren einheitlich ausgeführt wird, wird sie wohl immer mit demselben Material sehr verschieden ausfallen.

Kehren wir nun nach dieser Mahnung zur Vorsicht zu den Filtrationsversuchen mit dem Rinderpestkontagium zurück, so glaube ich folgende Schlüsse aus denselben ziehen zu dürfen:

1. Das Kontagium, das im Blute, in allen Se- und Exkreten und im Gewebe von rinderpestkranken Tieren enthalten ist, wird bei der Filtration durch Berkefeld- oder Chamberlandfilter, auch im verdünnten Zustande, von diesen zurückgehalten.

2. Die sogenannte „Peritonealflüssigkeit", die durch Einspritzung in die Bauchhöhle rinderpestkranker Tiere und durch Entnahme aus derselben nach einigen Stunden gewonnen wird, enthält das Kontagium in starker Konzentration, wird aber unschädlich gemacht durch Filtration durch einen Chamberlandfilter B oder F (Versuche von Ruediger).

3. Ob das Rinderpestkontagium in der Peritonealflüssigkeit auch von Berkefeldfiltern zurückgehalten wird, oder ob es diese Filter passiert, ist eine noch nicht endgültig entschiedene Frage. Ruediger (1908), der letzte Forscher auf diesem Gebiete, fand, daß das Kontagium Berkefeldfilter V, N und W passiert; Nicolle und Adil-Bey (1902) bekamen 3 positive und 2 negative Resultate. Es ist bei dieser Sachlage nicht möglich, die Frage zu entscheiden.

*4. **Es ist also sehr fraglich, ob das Rinderpestkontagium als filtrierbares Virus angesprochen werden darf.** Die einzige Bedingung, unter der es vielleicht filtrierbar ist, ist eben als Peritonealflüssigkeit bei der Filtration durch Berkefeldfilter. In*



sämtlichen anderen Medien wird es von allen Filtern und als Peritonealflüssigkeit wenigstens von Chamberlandfiltern zurückgehalten.

* * *

Ehe wir nun die Filtrationsversuche endgültig verlassen, möchte ich noch auf einen Punkt in den oben zitierten Versuchen von Nicolle und Adil-Bey hinweisen. Die Autoren geben bei 4 Versuchen an, daß die mit filtriertem Material geimpften Tiere gesund blieben, sich dann aber nach einiger Zeit bei einer nochmaligen Impfung mit virulentem Material als immun erwiesen. Dieser Befund, daß filtriertes Rinderpestmaterial irgendwelche immunisierende Wirkung ausüben soll, ist von keinem anderen Forscher bestätigt worden. Vielleicht handelte es sich bei diesen Versuchen um Tiere, die von vornherein immun waren, d. h. die die Rinderpest schon überstanden hatten.

IV. Züchtung.

Alle früheren Versuche, das Rinderpestkontagium zu kultivieren oder auch nur längere Zeit virulent zu erhalten, sind, wie wir gesehen haben, fruchtlos geblieben. Die Lösung dieser Frage hat aber nicht nur eine wissenschaftliche, sondern auch eine eminent praktische Bedeutung. Um dies zu verstehen, müssen wir uns über die Herstellung des Rinderpestantiserums (das bei einer eventuellen Einschleppung der Rinderpest nach Deutschland wahrscheinlich als alleiniges Bekämpfungsmittel in Frage kommen würde) orientieren. Kolle und Turner haben zuerst eine Methode angegeben, nach der man ein hochwertiges, für die praktische Bekämpfung der Rinderpest brauchbares Serum herstellen kann. Die dazu bestimmten Tiere erhalten eine Grundimmunität durch Impfung nach der Simultanmethode. Sodann wird das Serum dieser Tiere „hochgetrieben" durch Verimpfung von immer steigenden Dosen virulenten Rinderpestblutes, wobei man jedesmal zwischen zwei Impfungen warten muß, bis die Reaktion abgelaufen ist. Nachdem diese Tiere 1 Liter Blut auf einmal erhalten haben, können sie zum ersten Mal zur Ader gelassen werden. Sie erhalten daraufhin wieder eine große Dosis virulentes Blut und liefern wieder hochwertiges Serum. Diese Methode ist von anderen Autoren (Nicolle und Adil-Bey, Baldrey, Bitter, Ruediger, Todd usw.) mehrfach abgeändert worden, jedoch bekommen die

Serum liefernden Tiere zum Schlusse immer sehr große Mengen (bis 4 Liter und darüber) Rinderpestblut. Daß diese Methode eine sehr kostspielige ist, liegt auf der Hand. Denn das virulente Blut kann nur von Tieren gewonnen werden, die mit Rinderpest infiziert worden sind und kurz vor dem Tode entblutet wurden. In dem Serumlaboratorium in Muktesar in Indien wurden nach dieser Methode jährlich 2400—3000 Rinder zum Zwecke der Serumgewinnung infiziert und getötet. Wäre es nun möglich, das Rinderpestkontagium im Laboratium zu kultivieren, so könnte man die Kosten für diese Rinder ersparen und könnte die Serum liefernden Tiere mit dem in vitro erzeugten Material impfen, statt mit dem teuren Blute.

Von diesem Gesichtspunkte ging Baldrey (1911a) aus, als er zuerst versuchte, die Menge des von rinderpestkranken Tieren gewonnenen Kontagiums dadurch zu erhöhen, daß er den kranken Tieren eine 0,5% Kaliumzitratlösung in die Bauchhöhle spritzte und die auf diese Art erzeugte „Peritonealflüssigkeit" zur Hochtreibung des Serums verwendete. Das so erhaltene Serum war um etwas schwächer als das mit virulentem Blut erzeugte, jedoch bedeutete diese Methode eine Ersparnis von fast 50%. Diese Versuche von Baldrey, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, veranlaßten ihn, die Vermutung auszusprechen, daß sich in der Peritonealflüssigkeit hauptsächlich ein Toxin befindet, und daß das Rinderpestserum ein „antitoxisches Material" und nicht ausschließlich ein antibakterizides darstellt.

Einen großen Fortschritt in der Verbilligung der Serumgewinnung stellte das bald darauf von Baldrey (1911b) veröffentlichte Kulturverfahren dar. Nach mehreren mißlungenen Versuchen, die an sich sehr interessant sind, hier aber nicht näher besprochen werden können, gelangte Baldrey zu einer Methode, die höchst befriedigende Resultate zeitigte, und die ich im folgenden an Hand eines typischen Versuches schildern werde: Martinsche Bouillon wurde mit virulentem Rinderpestblut versetzt im Verhältnis von 950 ccm Bouillon zu 50 ccm Blut. Diese Mischung wurde in 500 ccm Kolben bei 37° C 24 Stunden aufbewahrt. Die ersten Versuche hatten nun ergeben, daß diese Mischung eine sehr starke toxische Wirkung besaß, so daß in der Folgezeit nur kleine Dosen verimpft wurden. Ein Rind, das früher zur Serumgewinnung gehalten wurde — also eine Grundimmunität besaß — bekam zuerst 50 ccm



dieser Mischung intravenös, dann nach 9 Tagen 100 ccm intravenös, nach weiteren 14 Tagen 200 ccm subkutan und nach noch 16 Tagen 500 ccm intravenös.[1])

Das Serum dieses Tieres wurde dann auf seine Immunisierungskraft hin geprüft, und es zeigte sich, daß es nur um ein geringes hinter dem mit virulentem Blut erzeugten Serum an Wertigkeit zurücksteht. Welche Ersparnis aber durch diese Methode möglich wird, geht aus der Berechnung Baldreys hervor, daß man im Jahre nur 180 bis 190 statt 2—3000 Rinder in Muktesar zur Herstellung derselben Serummenge benötigen würde. Der Autor schließt seine Arbeit mit folgenden Sätzen:

1. Antirinderpestserum kann hergestellt werden durch Verimpfung von virulentem Blut mit Bouillon verdünnt.
2. Möglicherweise wird ein aktives Toxin durch das Rinderpestkontagium des Blutes erzeugt und in die Bouillon ausgeschieden.
3. Diese Substanz (? Toxin) wird rasch ausgeschieden und ist derartig aktiv, daß jede weitere Vermehrung des Rinderpesterregers durch Vernichtung seiner Virulenz und schließliche Abtötung des Erregers selbst aufgehoben wird.
4. Die so gewonnene Substanz ist viel aktiver als die im Blut enthaltene, so daß sie nicht ohne Gefahr subkutan verimpft werden kann wegen der resultierenden äußerst starken Entzündung.
5. Um sie als hyperimmunisierendes Agens benutzen zu können, tut man besser, sie intravenös zu geben und die Dosen allmählich zu steigern, so daß der Prozeß sich über 2 Monate oder mehr ausdehnt.
6. Das so erhaltene Immunserum ist stark, aber 15—20% schwächer als das durch Injektion großer Dosen virulenten Blutes erzeugte.
7. Die Methode ist für die Praxis berechnet und bedingt eine große finanzielle Ersparnis.

Sämtliche Versuche Baldreys (mit Ausnahme der ersten mißlungenen) sind derartig einheitlich ausgefallen, daß kaum ein Zweifel über ihre Richtigkeit aufgekommen wäre, wenn nicht

[1]) Die intravenöse Impfung ist bei den größeren Dosen notwendig wegen der sehr starken, mit Nekrose verbundenen lokalen Entzündung bei der subkutanen Impfung.

Boynton (1914b) diese Versuche nachgeprüft hätte und zu erheblich abweichenden Resultaten gekommen wäre. Dieser Autor benutzte dieselbe Mischung wie Baldrey, nämlich 50 ccm virulentes Blut auf 950 ccm neutrale oder schwach alkalische Martinsche Bouillonlösung, die er verschieden lang bei 37° C im Brutschrank stehen ließ. Er suchte nun festzustellen, ob in dieser Lösung wirklich ein Toxin gebildet wird, und ob die Rinderpesterreger durch dieses Toxin abgetötet werden. Zwei seiner Versuche verliefen ähnlich wie die ersten Versuche Baldreys, d. h. die Tiere starben nach kurzer Zeit unter toxikämischen Erscheinungen. Eine mikroskopische Untersuchung der ödematös geschwollenen Impfstelle ergab jedoch das Vorhandensein zahlreicher Bazillen, woraus der Autor schließt, daß die Bouillon wohl vorher stark verunreinigt war und die Tiere an dieser bakteriellen Infektion zugrunde gegangen waren. Er spricht die Vermutung aus, daß auch die Tiere, die bei den ersten Versuchen Baldreys unter ähnlichen Erscheinungen starben, einer bakteriellen Infektion erlagen. Boynton faßt die Ergebnisse seiner übrigen Versuche folgendermaßen zusammen:

> Alle Tiere, mit Ausnahme der beiden erwähnten, die mit 24 und 48 Stunden alten Kulturen von virulentem Blut in neutraler oder alkalischer Martinscher Bouillon behandelt wurden, bekamen die Rinderpest nach der gewöhnlichen Inkubationsperiode und starben. Diese Beobachtung widerspricht Baldreys Ansicht, daß eine rasche Ausscheidung von Rinderpesttoxin in die Bouillon mit nachfolgender Abtötung des Virus stattfindet. Die Versuche erstrecken sich über Fälle, wo Martinsche Bouillon nach 72 stündiger Bebrütung zur Verwendung kam.
>
> Das Rinderpestvirus stirbt tatsächlich in Martinscher Bouillon nach 72 stündiger Bebrütung ab, jedoch sind keine Anzeichen dafür vorhanden, daß ein Rinderpesttoxin sich gebildet, geschweige denn, daß das Toxin den Tod des Virus bedingt hätte.
>
> Die Versuche lehrten, daß das Rinderpestvirus sich wenigstens 48 Stunden in neutraler oder alkalischer Martinscher Bouillon bei 37° C am Leben erhielt, nicht aber 72 Stunden lang.
>
> Rinderpestvirus konnte sich nicht 48 Stunden lang in



saurer Martinscher Bouillon oder in 0,5% Kaliumzitratlösung bei 37 ° C erhalten.

Wären auch die Angaben Baldreys unbestritten geblieben, so wäre damit die Frage der künstlichen Züchtung des Rinderpestkontagiums in keiner Weise gelöst gewesen, denn Baldrey hat ja in seinen Kulturen nicht eine Vermehrung des Kontagiums, sondern nur eine Anhäufung von Rinderpesttoxin, das sogar das Kontagium abtötete, beobachtet. Um eine wirkliche Züchtung des Rinderpestkontagiums handelt es sich dagegen bei den Versuchen von Boynton (1914a). Es ist erst ein vorläufiger Bericht erschienen, der aber schon sehr bedeutsame Mitteilungen über eine erfolgreiche Kultivierung des Kontagiums bringt. Der Verfasser ging von den schon früher ermittelten Erfahrungen aus, daß das Kontagium sich unter anaerobischen Bedingungen am längsten virulent erhält, und daß Blut, das kurz nach der ersten Temperaturerhöhung entnommen wurde, länger virulent bleibt als später entnommenes.

Es wurde dann versucht, den Sitz des Kontagiums im Blute zu ermitteln (s. nächstes Kapitel), allerdings mit negativem Erfolg. Immerhin konnte die kleinste noch ansteckend wirkende Dosis virulenten Blutes (ca. 0,0003 ccm) festgestellt werden. Schließlich mußte man ein Medium finden, in dem sich das Kontagium virulent erhalten und vermehren würde. In den zuerst versuchten Medien starb es meistens schon nach 36—68 Stunden ab; niemals konnte es in dem zweiten übergeimpften Röhrchen nachgewiesen werden.

Endlich bekam Boynton positive Resultate mit der von Nencki, Sieber und Wyznikiewicz (1898) angegebenen Nährlösung für das Rinderpestkontagium. 100 g Pepton „Witte“ wird in 900 ccm Wasser gelöst und 20 g NaCl der Lösung zugesetzt.[1])

[1]) Die genannten Autoren behaupten, in dieser Nährlösung das Rinderpestkontagium weitergezüchtet und in 3 Fällen mit der 4. Generation eine tödliche Infektion beim Kalbe hervorgerufen zu haben. Diese Angaben sind von fast allen Autoren (besonders Kolle) schroff ablehnend beurteilt worden, wohl hauptsächlich aus dem Grunde, weil es sich herausstellte, daß die von Nencki, Sieber und Wyznikiewicz beschriebenen Bakterien mit der Rinderpest nichts zu tun hatten. Mir scheint es aber jetzt nach der vorliegenden Mitteilung Boyntons als sehr wahrscheinlich (und man muß es billigerweise den genannten Autoren gegenüber aussprechen), daß sie vielleicht doch den Rinderpesterreger bis zur 4. Generation gezüchtet haben — allerdings als Mischkultur mit der von ihnen beschriebenen Bakterienart zusammen. Gerade wegen dieser bakteriellen Verunreinigung ist die weitere Züchtung wahrscheinlich nicht gelungen.



Diese Vorschrift wurde von Boynton noch dahin modifiziert, daß er zu je 10 ccm dieser Lösung 0,1 ccm einer 33,3% Glukoselösung setzte. Die Röhrchen werden dann sorgfältig sterilisiert. Unmittelbar vor der Impfung setzt man jedem Röhrchen 1 ccm defibriniertes steril entnommenes normales Rinderblut zu, worauf die Röhrchen mit je 0,5 oder 1 ccm defibriniertes Rinderpestblut geimpft und mit 1 1/2 bis 2 ccm Petroleum gegen Luftzutritt verschlossen werden. Man läßt sie dann bei 40° C im Brutschrank stehen.

Noch bessere Resultate erzielte Boynton mit einer Modifikation des von Bass und Johns (1912) angegebenen Substrates für die Kultivierung des Plasmodiums der Malaria. Jedes Kulturröhrchen erhält 0,1 ccm einer 33,3% Glukoselösung, worauf die Röhrchen sterilisiert werden. Dann gießt man 10 ccm normales defibriniertes Rinderblut in jedes Röhrchen und impft diese Lösung mit 0,5 ccm defibriniertes Rinderpestblut. Die Röhrchen werden dann wieder mit 1,5 bis 2 ccm Petroleum verschlossen und in den Brutschrank gestellt.

Beim Überimpfen geht man mit einer sterilen Pipettte in die Lösung, mischt sie gut durch (durch Aufsaugen und Ausblasen der Pipette) und entnimmt entweder 0,3 oder 0,5 ccm derselben, das man in ein neues Kulturröhrchen bringt. Dieses wird dann wieder mit Petroleum abgeschlossen und in den Brutschrank gestellt. Es ergab sich, daß eine Überimpfung am zweckmäßigsten alle 3—4 Tage vorgenommen werden soll.

Die nach dieser Methode erzielten Resultate werden vom Autor mit folgenden Sätzen zusammengefaßt:

1. Die Resultate vieler Experimente haben ergeben, daß das Rinderpestvirus entweder teilweis oder vollständig anaerobe Bedingungen für seine Existenz braucht.

2. In zwei selbständigen Serien konnte das Rinderpestvirus bis zur 6. Überimpfung in Glukose-Blut-Nährlösung gebracht werden, einen Zeitraum von 19 bzw. 21 Tage deckend.

3. In einer Serie war die erste Kultur nach 12 Tagen nicht mehr virulent, dagegen war die 4. Überimpfung aus demselben Kulturröhrchen nach derselben Anzahl Tage noch virulent.

4. Die Resultate vieler Experimente deuten darauf hin, daß frisches Blut von empfänglichen Rindern und Glukose



unbedingt erforderliche Bestandteile des Nährbodens ausmachen.

Daß es sich bei der Überimpfung nicht um eine bloße mechanische Übertragung des Kontagiums handelte, bewies der Autor damit, daß er aus der Verdünnung die Menge des im 6. Kulturröhrchen enthaltenen virulenten Blutes berechnete. Dieselbe stellt sich auf 1/2832921 ccm. Dagegen hat Boynton früher schon gezeigt, daß 1/9060 ccm virulentes Blut nicht mehr ausreicht, eine Erkrankung hervorzurufen.

In den beiden Fällen, wo die 6. Überimpfung noch virulent war, wurde die 7. durch bakterielle Verunreinigung vernichtet. Es ist eben sehr schwer, absolut aseptische Bedingungen herzustellen, wegen der Unmöglichkeit, das frische Blut zu sterilisieren.

Nach den zu Anfang dieses Abschnittes angestellten Erwägungen ist es klar, daß die schönen Ergebnisse Boyntons von der allergrößten Wichtigkeit sind. Er selbst schließt seinen Aufsatz mit der Bemerkung, daß seine Befunde große Möglichkeiten für eine Verbesserung des gegenwärtigen Immunisierungsverfahrens bieten und uns der Entdeckung des Erregers um einen Schritt näher gebracht haben, durch dessen Auffinden die Bekämpfung der Rinderpest wahrscheinlich in ganz neue Bahnen gelenkt werden würde.

V. Veränderungen am Blute.

Wir haben gesehen, daß das Blut rinderpestkranker Tiere außerordentlich infektiös ist und haben daraus den Schluß gezogen, es müsse das Kontagium in enormer Menge enthalten. Alle Forscher auf diesem Gebiete haben sich die Frage vorgelegt, an welchem Element des Blutes das Kontagium wohl gebunden sei. Das es nicht im Blutserum vorhanden ist, haben verschiedene Autoren und besonders Theiler (1897, S. 195) einwandfrei nachgewiesen. Es muß also an irgend ein korpuskuläres Element des Blutes gebunden sein. Semmer (1895) meint, es scheint „an die farblosen Blutkörperchen gebunden zu sein, kann aber nach Zerfall derselben auch im Serum enthalten sein; dagegen scheinen die roten Blutkörperchen frei davon zu sein“ (S. 37), ohne indessen diese Vermutung näher zu begründen.

Als Kolle und Turner (1898) ihre ersten Filtrationsversuche mit Rinderpestblut ausführten, fanden sie, daß das Filtrat unschäd-



lich, der Filterrückstand dagegen stark virulent war. Um nun die Möglichkeit auszuschließen, daß das Kontagium von den roten Blutkörperchen als intrakorpuskulärer Parasit zurückgehalten wurde, brachten sie dieselben vermittels einer 0,2% NaCl Lösung zum Platzen und filtrierten die resultierende durchsichtige Lösung, allerdings mit demselben Erfolg wie vorher das nicht vorbehandelte Blut. Ruediger (1908) kam bei seinen oben besprochenen Versuchen mit lackfarbig gemachtem Blut zu demselben Resultat. Aus dieser Tatsache ziehen Nicolle und Adil-Bey (1902b) den Schluß, das Kontagium müsse an das Blutelement gebunden sein, das durch die „Lackage" nicht betroffen wird, d. h. an die Leukozyten. Auch andere Tatsachen sprechen ihrer Ansicht nach für diese Auffassung.

Experimentell wurde diese Frage erst von Boynton (1914a) geprüft. Er benutzte die Pipettenmethode von Barber, um die einzelnen Blutelemente zu isolieren. Zwei empfängliche Rinder erhielten 200 bzw. 255 rote Blutkörperchen eines an Rinderpest leidenden Tieres, ohne selbst zu erkranken. Zwei andere Tiere bekamen 15 resp. 40 Leukozyten aus Rinderpestblut subkutan, blieben aber gesund. Endlich wurden drei empfängliche Rinder mit 6000, 770, resp. einer großen Zahl Blutplättchen geimpft, ohne aber an Rinderpest zu erkranken. Kontrollversuche wurden jedesmal ausgeführt.

Boynton hat dann ferner nachgewiesen, daß $^1/_{2970}$ ccm virulentes Blut ausreicht, eine Infektion hervorzurufen, $^1/_{9060}$ und in einem anderen Falle 0,0001 dagegen nicht mehr. Nun enthält 0,0001 ccm (d. h. 0,1 cbmm) Rinderblut immerhin noch ungefähr 6—700 000 rote und 800 weiße Blutkörperchen, so daß Boynton kaum hoffen konnte, mit obigen geringen Mengen dieser Zellen positive Resultate zu erzielen.

Im Gegensatz zu der Auffassung der früheren Autoren glaubt Braddon (1913), daß das Kontagium an den roten Blutkörperchen haftet. Ja, er glaubt sogar direkte Beweise dafür bringen zu können, und bildet eigentümliche Veränderungen an den Erythrozyten von rinderpestkranken Tieren ab. Auf diese recht interessante Arbeit werde ich am Schluß dieses Abschnittes eingehen.

Zunächst wollen wir feststellen, wie die Zahl der Blutkörperchen bei der Rinderpest beeinflußt wird.



Die ersten Untersuchungen über diese Frage stellte Réfik-Bey (1902) an. Er fand, daß die Gesamtzahl der Leukozyten (normal ca. 8000 im cmm Blut) sich am 2. oder 3. Tage nach der Injektion plötzlich vermehrt (auf ca. 18 000), um dann etwa am 3. oder 4. Tag wieder zu fallen. Das Minimum (ca. 2000) wird gewöhnlich am 5. Tag, d. h. am Tage des Auftretens des Fiebers erreicht. Dann folgt, etwa am 8. Tage, eine zweite Vermehrung, wobei die Zahl der Leukozyten bis auf 45 000 steigt.

Die einzelnen Leukozytenarten verhalten sich folgendermaßen bei dieser Schwankung: Lymphozyten + Monozyten (normal 4500—6500) beteiligen sich nur selten an der ersten Vermehrung; zuweilen steigt die Zahl auf 12 000. Bei der Verminderung sinkt sie auf 1000 und steigt bei der 2. Vermehrung bis auf 27 000. An der 1. Vermehrung sind hauptsächlich die neutrophilen Leukozyten (normal 1500—3500) beteiligt, deren Zahl bis auf 8000 ansteigt; bei der Verminderung erreicht sie ein Minimum von 200 und bei der 2. Vermehrung ein Maximum von 18 000. Die Eosinophilen sind ebenfalls den ersten Schwankungen unterworfen, verschwinden aber kurz vor dem Tode aus dem Blute.

Im wesentlichen hiermit übereinstimmend lauten die noch ausführlicheren Angaben Baldreys (1906). Er fand, daß die 1. Vermehrung regelmäßig 24 Stunden nach der Impfung einsetzt und ihr Maximum (18 000—32 000 Leukozyten im cbmm Blut) am 2. oder 3. Tag erreicht. Dann sinkt die Zahl unter die Norm und erreicht ihr Minimum am 4. oder 5. Tage. Die 2. Vermehrung erfolgt allmählich und erreicht ihr Maximum (17 000—26 000) am 7. Tage. Wenn das Tier weiter lebt, sinkt die Zahl darauf wieder unter die Norm. Bei mit Immunserum behandelten Tieren kann sogar eine 3. Vermehrung am 16. Tage einsetzen, wonach allmählich normale Verhältnisse eintreten. Baldrey fand, im Gegensatz zu Réfik-Bey, daß die Lymphozyten nicht nur an der 1. Vermehrung nicht beteiligt sind, sondern ihre Zahl sogar verringerten, desgleichen bei der 2. Vermehrung. Auch fand er, daß die Eosinophilen vom 3. oder 4. Tage an aus dem Blute verschwunden sind.

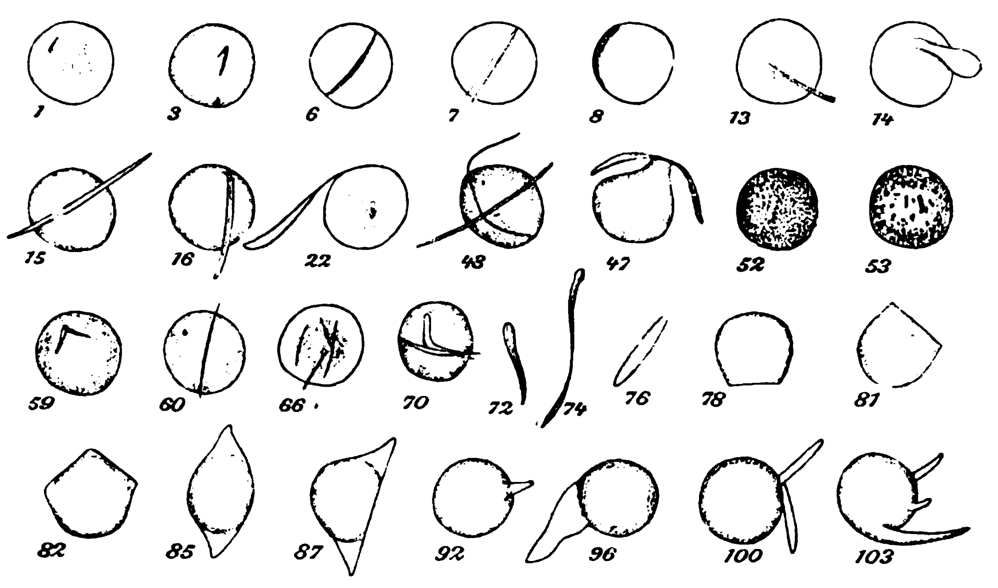
Arloing und Ball (1908) stellten fest, daß sich die gesamte Blutmenge während der letzten Phase der Krankheit beträchtlich vermindert, infolge des Durchfalles. Sie fanden ferner die Zahl der Lymphozyten vom Anfang bis Ende der Krankheit vermindert,



die der Neutrophilen dagegen vermehrt. Jedoch steigen große Bedenken über die Zuverlässigkeit ihrer Angaben auf, wenn man liest, daß sie 70 % Neutrophile als Norm (die in Wirklichkeit etwa 30—35 % beträgt) für gesunde Zypernrinder ansehen.

* * *

Die bisher besprochenen Arbeiten befassen sich mit den Eigenschaften des Rinderpestkontagiums, ohne daß ihre Autoren Anspruch darauf erheben, daß Kontagium selbst gesehen oder auch nur spezifische Veränderungen, die auf das Kontagium zurückzuführen wären, an irgend welchen Zellen beobachtet zu haben.



Intra- und extrakorpuskuläre Gebilde im Blute rinderpestkranker Tiere (Rinder, Büffel, Schwein, Ziege).
Nach Braddon (Parasitology, Vol. 6, Plate XIX, 1913/14).

Eine Ausnahme bildet die erwähnte Arbeit von Braddon (1913). Dieser Autor behandelte das Blut von rinderpestkranken Tieren folgendermaßen: 3 bis 5 Teile Blut wurden mit 1 Teil einer 1 % Kaliumzitrat- und 0,5 % Methylenblaulösung verdünnt und die Mischung von Zeit zu Zeit unter dem Mikroskop untersucht. Die Veränderungen, die sich nun an den roten Blutkörperchen von Rinderpestblut zeigten, schildert Braddon wie folgt:

Nach 6 bis 48 Stunden erscheint ein blauer Punkt auf dem roten Blutkörperchen (Fig. 1). Dann sieht man einen oder mehrere zarte Fäden von diesem Punkt in das Blutkörperchen hineinziehen



(Fig. 3). Endlich zeigt sich ein langes, feines, nadel- oder schwertförmiges Gebilde, das sich in oder über oder sogar durch das Blutkörperchen erstreckt (Fig. 6 u. 7).

Dieses Gebilde kann gerade oder gebogen sein; es kann nur eine oder eine doppelte Kontur zeigen. Seine Breite ist sehr verschieden, und das Ende kann spitz oder gerundet sein. Es kann in einer Ebene liegen oder gebogen sein; manchmal ist es scharf geknickt oder sogar zusammen gebogen. In den meisten Fällen liegt es innerhalb des Randes des Blutkörperchens (Fig. 8); in diesen Fällen könnte man es für eine bloße Überfärbung des Blutkörperchenrandes halten. Die Enden des Gebildes können frei aus dem Blutkörperchen herausragen (Fig. 13) oder auch dessen Membran vor sich hertreiben (Fig. 14). Die freien Enden können stumpf oder abgerundet oder fein ausgezogen sein. Ihre Länge übertrifft manchmal den Durchmesser des Blutkörperchens um das 2 bis 3 fache.

Die Gebilde sind offenbar außerordentlich dünn. Manchmal befinden sich mehrere in einem Blutkörperchen. Der Typus, der immer wiederkehrt, ist der eines schlanken Körpers, zuerst fast strichartig, der an Länge und Breite zunehmen kann, jedoch immer in einer Ebene zu liegen scheint.

Diese Gebilde können sich vom Blutkörperchen loslösen und frei im Plasma herumschwimmen (Fig. 72, 74, 76). Wenn man das Blut auf der Höhe der Erkrankung entnimmt, zeigen viele rote Blutkörperchen zahlreiche kleine sporenähnliche Pünktchen (Fig. 52, 53); zuweilen sind diese Granula auch größer und mitunter kommaförmig (wie bei beginnender Keimung).

Abweichende Erscheinungen von den bisher beschriebenen sind sogenannte viereckige Erythrozyten, an denen ein Teil der Kontur gerade wird, während der übrige Teil kreisförmig bleibt (Fig. 78, 81, 82). Ferner beobachtet man zuweilen Vorsprünge und Fäden aus dem Rande eines Blutkörperchens herausragen (Fig. 85, 87, 92, 96, 100, 103).

Während der ersten 24 Stunden sieht man die roten Blutkörperchen sich sehr schnell bewegen, besonders diejenigen mit den „viereckigen“ Rändern. Auch die Gebilde in den Blutkörperchen führen Bewegungen aus; sie biegen sich vor- und rückwärts oder drehen sich um ihre eigene Achse. Die kleinen Formen verändern ihre Lage in dem Blutkörperchen. Wenn sie

nur mit einem Ende an dem Blutkörperchen befestigt sind, führt das freie Ende schwingende oder oszillierende Bewegungen im Plasma aus. Die freien Formen bewegen sich langsam im Plasma vermittels Drehungen und Biegungen.

Die beschriebenen Gebilde wurden bei sämtlichen untersuchten rinderpestkranken Tieren gefunden, in einigen Fällen bis 8 Monate nach Abheilung derselben. Die ersten Formen lassen sich sehr früh nachweisen — mehrere Tage vor der Temperatursteigerung, was diagnostisch von größter Wichtigkeit ist. In schweren Fällen (z. B. bei Büffeln) können sämtliche rote Blutkörperchen infiziert sein.

Braddon schließt seine Arbeit mit folgenden Sätzen:

1. Ein Gebilde mit einer bestimmten und, innerhalb gewissen Grenzen, einheitlichen Gestalt wurde in den roten Blutkörperchen von rinderpestkranken Tieren nachgewiesen.

2. Die Bewegungen dieses Gebildes, sein Wachstum mit der Entwicklung der Krankheit und vor allen Dingen sein Auftreten im Blute solcher Tiere, die mit infiziertem Material geimpft, jedoch bis dahin frei von solchen Gebilden waren, zeugen dafür, daß es sich um einen lebendigen und selbständigen Organismus handelt.

3. Sein ausschließliches Vorkommen bei Tieren, die an Rinderpest leiden oder die Krankheit vor kurzem überstanden haben, und sein Fehlen bei hochempfänglichen Tieren, die nicht erkrankt oder der Krankheit ausgesetzt waren, gibt Grund zu der Vermutung, daß das Gebilde in einem spezifischen Zusammenhang mit der Rinderpest steht oder mit anderen Worten ein Stadium in dem Entwicklungskreis des spezifischen Erregers darstellt. Oder es könnte eine Kulturform sein.

4. Das Vorhandensein des Gebildes in atrophischer Form im Blute von immunisierten oder wiederhergestellten Tieren läßt vermuten, daß es nach der anfänglichen toxischen Wirkung in ein passives (ruhendes oder vielleicht Gameten-) Stadium tritt, das möglicherweise eine Rolle bei dem Wiederauftreten der Rinderpest spielt, nachdem der Erreger einen bisher noch unbekannten Entwicklungszyklus durchgemacht hat.

5. Das spezifische Gebilde hat keine Ähnlichkeit mit irgend einem Parasiten, dessen Lebenszyklus bis jetzt bekannt ist.

Die Arbeit Braddons gewinnt an Wert durch die ihr beigefügten Bemerkungen von zwei erfahrenen Protozoologen, Leishman und Minchin, denen der Autor seine Präparate vorgelegt hatte. Leishman betont die Genauigkeit, mit der Braddon die Gebilde beschrieben hat und gibt der Hoffnung Ausdruck, daß die merkwürdigen Resultate an rinderpestkranken und an gesunden Tieren nachgeprüft werden mögen. Sollten die Kontrollversuche Braddons Resultate bestätigen, so wäre er (Leishman) geneigt, die Einschlüsse sowohl für parasitär als für ätiologisch mit der Rinderpest im Zusammenhang stehend zu betrachten, obwohl sie keine Spur von Ähnlichkeit mit irgend welchem Bakterium oder parasitären Protozoon, das ihm bekannt ist, aufweisen. Minchin bestätigt die Befunde Braddons, möchte aber kein Urteil über die Natur der Einschlüsse aussprechen. Sie ähneln keinem ihm bekannten Protozoon.

Johnson (1913) hat dann die Befunde von Braddon an gesunden Menschen, Hunden, Kaninchen, Ratten, Kälbern und Schafen nachkontrolliert und hat die Vorschriften Braddons genau befolgt. Er hat nichts gesehen, was an die von Braddon beschriebenen Gebilde erinnerte, eine Tatsache, die Braddons Ansicht stützt, daß es sich um etwas für die Rinderpest Spezifisches handelt.

Auch ich habe mit dem Blut von gesunden deutschen Rindern die Methode Braddons ausprobiert, ohne irgend welche Anzeichen von Gebilden, wie er sie beschrieben hat, beobachtet zu haben. Selbst nach Wochen waren keine derartigen Veränderungen an den Butkörperchen wahrzunehmen. Nur das Phänomen der „viereckigen“ Erythrozyten scheint nichts Spezifisches zu sein, denn ich habe ähnlich veränderte, mit geraden Rändern versehene Blutkörperchen auch im normalen Blut nach einiger Zeit gesehen — womit nicht gesagt sein soll, daß die von Braddon beobachteten geraden Ränder nicht auf eine andere Ursache zurückgeführt werden müssen.

Die Methode von Braddon, Blut mit einer nicht isotonen Lösung zu mischen und dann längere Zeit stehen zu lassen, ist keine sehr feine. Seine Befunde sind aber derartig auffallend, daß es von größtem Interesse wäre, dieselben am Rinderpestblut nachzuprüfen. Sollten seine Resultate sich bestätigen, so wäre damit eine Entdeckung von allergrößter wissenschaftlicher und praktischer Bedeutung gemacht.



Wir wollen hoffen, daß Deutschland auch weiterhin eine Einschleppung der Rinderpest erspart bleibt. Sollten deutsche Tierärzte aber dennoch in die Lage kommen, Rinderpestmaterial zu untersuchen, so steht zu hoffen, daß manche der vorstehend erörterten Probleme einer gründlichen Nachprüfung unterzogen und einer baldigen Lösung entgegengehen werden.

Literaturverzeichnis.

1905 Arloing, S., La peste bovine en Egypte. Journ. de méd. vét. T. 56, p. 321.

1908 Arloing, S. et Ball, V., Contribution à l'anatomie pathologique de la peste bovine. Arch. de méd. expér. T. 20, p. 693.

1906 Baldrey, F. S. H., Some observations on normal and rinderpest blood. Journ. of Trop. Vet. Sc. Vol. 1, p. 47.

1911a —, The preparation of anti-rinderpestserum by means other than the injection of virulent blood, Journ. of Trop. Vet. Sc. Vol. 6, p. 1.

1911b —, A cultural method of hyper-immunising animals for the production of anti-rinderpestserum. Journ. of Trop. Vet. Sc. Vol. 6, p. 251.

1912 Bass, C. C. and Johns, F. M., The cultivation of malarial plasmodia (Plas. vivax and Plas. falciparum) in vitro Journ. of Exper. Med. Vol. 16, p. 367.

1905 Bitter, Die Rinderpest in Ägypten. Bericht über den VIII. intern. tierärztl. Kongreß in Budapest. Bd. 3, S. 258.

1913 Boynton, W. H., Duration of the infectiveness of virulent rinderpest blood in the water leech, Hirudo boyntoni, Wharton. Philipp. Journ. of Sc., B Trop. Med. Vol. 8, p. 509.

1914a —, Preliminary report of experiments on the cultivation of rinderpest in vitro. Philipp. Journ. of Sc., B Trop. Med. Vol. 9, p. 39.

1914b —, Experiments on the cultivation of rinderpest virus as described by Baldrey. Philipp. Journ. of Sc., B Trop. Med. Vol. 9, p. 259.

1913 Braddon, W. L., Some peculiar and probably specific bodies in the erythrocytes in rinderpest and another allied disease. Parasitology. Vol. 6, p. 265.

1898 Carré et Fraimbault, Note sur la contagiosité de la peste bovine au porc. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, p. 848.

1911 Doerr, R., Über filtrierbares Virus. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Referate, Bd. 50 (Beiheft), S. 12.

1915 — und Pick, R., Untersuchungen über das Virus der Hühnerpest. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. Bd. 76, S. 476.

1908 Eggebrecht, Über ein Pirosoma bei Schafen der Provinz Schantung. Zeitschr. f. Infekt. d. Haust. Bd. 4, S. 290.

1902 v. Esmarch, Über kleinste Bakterien und das Durchwachsen von Filtern. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig., Bd. 32, S. 561.



1912 Friedberger, E. und Reiter, H., Die allgemeinen Methoden der Bakteriologie (S. 537 Bakterienfilter). In Kolle und Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, II. Aufl. Bd. 1, S. 293.

1905 Hofstädter, Über das Eindringen von Bakterien in feinste Kapillaren. Arch. f. Hygiene, Bd. 53, S. 205.

1913 Hutyra, F. und Marek, J., Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere, IV. Aufl., Jena.

1916 —, Die orientalische Rinderpest. Jena.

1913 Johnson, J. C., Observations on mammalian erythrocytes. Parasitology. Vol. 6, p. 276.

1913 Knuth, P., Über das Auftreten und die Bekämpfung der Rinderpest in der Gegenwart. Ein Sammelreferat. Zeitschr. f. Infekt. d. Haust., Bd. 13, S. 1.

1897 Koch, R., Berichte über seine in Kimberley ausgeführten Experimentalstudien zur Bekämpfung der Rinderpest. D. m. W. Nr. 15, S. 225 und Nr. 16, S. 241.

1898 —, Reiseberichte über Rinderpest usw. Berlin.

1897 Kolle, W. u. Turner, G., Über den Fortgang der Rinderpestforschungen in Kochs Versuchsstation in Kimberley. D. m. W. Nr. 50, S. 793 und Nr. 51, S. 818.

1898 —, Über Schutzimpfungen und Heilserum bei Rinderpest. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. Bd. 29, S. 309.

1898 Kolle, W., Weitere Studien über Immunität bei Rinderpest. D. m. W. S. 396.

1899 —, Beiträge zur Klärung der Frage über die Wirkungsweise der Rinderpestgalle. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. Bd. 30, S. 33.

1909 —, Rinderpestserum. In Kraus und Levaditi, Handbuch der Technik der Immunitätsforschung, Bd. 2, S. 588.

1915 Kraus, R. und Loewy, O., Über eine Varietät des Hühnerpestvirus. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig., Bd. 76, S. 343.

1913 Kuhn, Ph., Die Immunisierung von Pferden gegen Pferdesterbe mit Hilfe von erhitztem Virus. Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 18, S. 591.

1910 Lichtenheld, G., Beitrag zur Diagnose der durch kleine Piroplasmen verursachten Krankheiten beim Rinde mit Berücksichtigung ihrer Verbreitung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt, Bd. 65, S. 378.

1913 Lipschütz, B., Filtrierbare Infektionserreger. In Kolle und Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, II. Aufl. Bd. 8, S. 345.

1911 Loeffler, I. F., Über filtrierbares Virus. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Referate, Bd. 50 (Beiheft), S. 1.

1908 Marchoux, Bougies filtrantes et virus invisibles. Compt. rend. de la Soc. de Biol., T. 65.

1907a Martini, Über ein Rinderpiroplasma der Provinz Schantung (China). Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 11, S. 507.

1907b —, Über das Vorkommen eines Rinderpiroplasmas in der Provinz Petschili (China). Ebenda S. 718.



1904 Memmo, G., Martoglio, F. e Adani, C., Peste bovina. Ann. d'Igiene sperimentale, Vol. 14, p. 235.

1914 Meyer, K. F., Filterable viruses. Tenth Intern. Vet. Congress, London.

1914 Mrowka, F., Studien über die ostasiatische Rinderpest. Zeitschr. f. Infekt. d. Haust., Bd. 15, S. 139.

1898 Nencki, M., Sieber, N. und Wyznikiewicz, W., Untersuchungen über die Rinderpest. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig., Bd. 23, S. 529.

1899 Nicolle et Adil-Bey, Études sur la peste bovine. Première Mémoire. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, p. 319.

1901 —, Études sur la peste bovine. Deuxième Mémoire. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 15, p. 715.

1902a —, Étiologie de la peste bovine. Note contenue dans un pli cacheté déposé le 24. juillet 1899. Compt. rend. de l'Acad. des Sc. T. 134, p. 321.

1902b —, Études sur la peste bovine. Troisième Mémoire. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 16, p. 56.

1916 Ostertag, R. v., Über Rinderpest. Ein Beitrag zum Stande und zur Bekämpfung der Tierseuchen in Deutsch-Ostafrika. Zeitschr. f. Infekt. d. Haust., Bd. 17, S. 233 u. 345 und Bd. 18. S. 1.

1914 Panisset, Les virus ultra-microscopiques. Dixième Congr. Intern. de Méd. Vét., Londres.

1902 Réfik-Bey, Modifications leucocytaires dans la peste bovine. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 16, p. 163.

1899 Réfik-Bey et Réfik-Bey, La peste bovine en Turquie. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, p. 596.

1908 Rosenthal, W., Filtrierapparat zur Gewinnung keimfreier Filtrate und insbesondere zur Erprobung verschiedener Filtersubstanzen. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig., Bd 45, S. 563.

1908a Ruediger, E. H., Filtration experiments with virus of cattle plague. Philipp. Journ. of Sc., B Med. Sc., Vol. 3, p. 165.

1908b —, Further filtration experiments with virus of cattle plague. Philipp. Journ. of Sc., B, Vol. 3, p. 319.

1909 —, Filtration experiments on the virus of cattle plague with Chamberland filters "F". Philipp. Journ. of Sc., B, Vol. 4, p. 37.

1910 Schmidt, P., Über den Mechanismus der Bakterienfiltration mit Berkefeldfiltern. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 65, S. 423.

1895 Semmer, E., Zur Frage über die Ätiologie und Bekämpfung der Rinderpest. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 22, S. 32, 1897. (Heft 1 dieses Bandes erschien am 23. Dez. 1895).

1913 Sobernheim, G., Rinderpest. In Kolle und Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, II. Aufl. Bd. 8, S. 971.

1897a Theiler, A., Rinderpest in Südafrika. Schw. Arch. f. Tierh., Bd. 39, S. 49.

1897b —, Experimentaluntersuchungen über Rinderpest. Ebenda S. 193.

1902 —, Das Wiedererscheinen der Rinderpest und die Erfolge der Schutzimpfung in Südafrika. Monatshefte f. prakt. Tierh., Bd. 13, S. 145.



1907 Todd, C., Some experiments on the filtration of cattle plague blood. Journ. of Hygiene, Vol. 7, p. 570.

1908 Walker, G. K., A practical method of determining the dose of serum required to protect contact animals in outbreaks of rinderpest. Journ. of Trop. Vet. Sc., Vol. 3, p. 28.

1914 Ward, A. R., Wood, F. W. and Boynton, W. H., Experiments upon the transmission of rinderpest. Philipp. Journ. of Sc, B Trop. Med., Vol. 9, p. 49.

1906 Wolley, P. G. Rinderpest. Philipp. Journ. of Sc., B Med. Sc., Vol. 1, p. 577.

1904 Yersin, Études sur quelques épizooties de l'Indo-Chine. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 18, p. 417.

Neue Literatur.

Selbständige Werke.

(Der Redaktion zur Besprechung eingesandt.)

Bongert, J., Bakteriologische Diagnostik mit besonderer Berücksichtigung der experimentell-ätiologischen Forschung, Immunitätslehre und der Schutzimpfungen. 4. Aufl. Mit 31 Abbild. und 1 Farbendrucktafel im Text sowie 20 Autotypietafeln, enthaltend 111 vom Verf. hergestellte Photogramme. Berlin (R. Schoetz) 1916. Preis 15 Mk.

Ein vorzüglich eingeführtes Buch liegt wieder in neuer Auflage vor. Wie bisher, hat es Bongert verstanden, das große Gebiet der Bakteriologie der Tierseuchen samt der Immunitätslehre, mit besonderer Berücksichtigung der Diagnostik, in einer Weise vorzuführen, die den Bedürfnissen der Tierärzte und Studierenden vollauf gerecht wird. Es handelt sich um ein Lehrbuch, das für den Tierarzt das Wichtige aus dem bezeichneten Gebiet in übersichtlicher, knapper, klarer und doch für die Praxis ausreichender Weise darstellt. Die Zweckmäßigkeit des Buches liegt darin begründet, daß es sowohl zum Studium und zur raschen Orientierung, als auch zur Anleitung bei den in der Praxis notwendigen bakteriologischen Arbeiten dienen kann. Daß die neue Auflage den inzwischen gemachten Fortschritten der Wissenschaft Rechnung trägt, versteht sich von selbst. Eine ganze Anzahl von Kapiteln ist teils umgearbeitet, teils ergänzt worden. Unter anderem finden wir die Diagnose der Rotzkrankheit und des Milzbrandes neu und zeitgemäß dargestellt. Überall merkt man das Bestreben des Verfassers, alle neuen Errungenschaften, sofern sie von Wert sind, zu berücksichtigen.

Bei meiner Besprechung der 3. Auflage hatte ich in dieser Zeitschrift einige Wünsche für die nächste Neuausgabe geäußert und gesagt: „Der Verf. hat sich in seinem Buche mit Recht nicht auf die durch Bakterien hervorgerufene Tierseuchen beschränkt, sondern auch die durch Protozoen bedingten Erkrankungen geschildert. Um so mehr hätte man erwarten dürfen, daß er auch die durch filtrierbare Virus und andere noch nicht näher bekannte Erreger bedingten seuchenhaften Krankheiten berücksichtigte. Dies ist aber merkwürdigerweise nur bezüglich einzelner derartiger Krankheiten geschehen. Es ist mir unklar, warum der Verf.,



wenn er die Schweinepest, die Hühnerpest, die Hühnerdiphtherie und Geflügelpocken beschreibt, demgegenüber die Aphthenseuche, die Lyssa, die Pocken, die infektiöse Anämie des Pferdes, die Hundestaupe und andere hierhergehörige Seuchen gänzlich unberücksichtigt läßt. Die Diagnose der Tollwut z. B. ist doch wichtig genug, um in einem Buche, wie in demjenigen Bongerts, nicht fehlen zu dürfen. Ferner vermisse ich eine allgemeine Betrachtung der filtrierbaren Virus und Würdigung der bei manchen Seuchen vorkommenden, zum Teil eine hohe diagnostische Bedeutung (z. B. Tollwut) beanspruchenden Zelleinschlüsse und damit eine Erörterung der Chlamydozoenfrage. Wenn sich der Verf. in der nächsten Auflage entschließen sollte, diese Lücken auszufüllen, wird er auch bei der Hühnerpest der „Hühnerpestkörperchen" gedenken und die bei der Geflügelpocke in Klammer hinzugefügte veraltete Bezeichnung „Gregarinose" weglassen; denn die früher für „Gregarinen" gehaltenen Gebilde sind weiter nichts als spezifische Zelleinschlüsse (Reaktionsprodukte) der Epithelzellen. — Bei der Bornaschen Krankheit des Pferdes würde in der nächsten Auflage der veraltete und falsche Name „enzootische Zerebrospinalmeningitis" in „enzootische Encephalomyelitis" zu ändern sein; denn die Krankheit ist, wie ich gezeigt habe, und wie der Verf. im Text auch richtig angibt, in ihrem Wesen nicht eine Entzündung der Meningen, sondern der Hirn- und Rückenmarkssubstanz."

Es ist schade, daß der Verfasser diese Punkte, abgesehen von den „Hühnerpestkörperchen", gänzlich unberücksichtigt gelassen hat. Die angeführten Wünsche bleiben also bestehen; sie seien deshalb von neuem ausgesprochen. Dabei sei bemerkt, daß zu den in dem Buche nicht dargestellten Krankheiten auch die Rinderpest gehört. Gerade diese Seuche hätte zur Jetztzeit nicht fehlen dürfen. Wenn der Verfasser fürchtete, den Umfang seines Buches durch Aufnahme neuer Kapitel zu sehr zu vergrößern, so hätte er verschiedene praktisch minder wichtige Kapitel (z. B. das Kapitel über Sporen- und Geißelfärbung, Mäusetyphus, Pseudotuberkulose der Nagetiere) etwas kürzen können.

Ferner sei es mir gestattet, noch auf einige Kleinigkeiten hinzuweisen, die ich mir bei der Durchsicht der neuen Auflage angemerkt habe:

S. 38: Das Gerinnenlassen des Eiweißes bei mit Glyzerin-Eiweiß aufgeklebten Schnitten braucht nicht mit einem Zeitaufwand von 6 bis 12 Stunden im Paraffinschrank zu geschehen, sondern kann vorsichtig in wenigen Sekunden über der Sparflamme eines Bunsenbrenners erfolgen. Hat man Zeit, die Schnitte für 6 bis 12 Stunden beiseite zu stellen, so lasse man sie mittels Flächenattraktion ankleben. Dieses Verfahren ist für feinere Untersuchungen dem Aufkleben mit Eiweiß vorzuziehen.

S. 40/41: Bei den angegebenen Färbeverfahren für Bakterien in Schnitten vermisse ich die hierfür ausgezeichnet geeignete und sich



durch Einfachheit auszeichnende Färbung mit Pyronin-Methylgrün (Bakterien rot, Kerne blaugrün). Dieses Verfahren leistet mir (neben anderen) seit Jahren vorzügliche Dienste. Es differenziert zugleich die Plasmazellen.

S. 265 u. 278: Die Schweineseuche kann nicht schlechthin als „multiple nekrotisierende Pleuropneumonie“ definiert werden (S. 265). In dieser klassischen Form tritt sie heutzutage in der Regel nicht auf. Selbst die akute Schweineseuche zeigt, worauf ich schon früher hingewiesen habe, nicht immer eine nekrotisierende Pneumonie, und die chronische Schweineseuche erst recht nicht. Auch ist bei letzterer die Pleura meist unverändert. Wenn aber der Verfasser die Wesenseinheit der akuten und chronischen Schweineseuche (mit Recht) als erwiesen ansieht (S. 269), dann darf er folgerichtig die Schweineseuche nicht schlechthin als „multiple nekrotisierende Pleuropneumonie“ definieren. Der Anfänger kann durch diese Definition verleitet werden, als Schweineseuche nur eine Krankheit anzusehen, die durch nekrotische Herde in der Lunge und durch Pleuritis ausgezeichnet ist.

S. 433: Die alte Weigertsche Annahme, daß die Tuberkelriesenzellen zentral nekrotisch seien, hat sich als irrig erwiesen.

Es ist richtig, daß nur bei bestehender Eutertuberkulose (bei spezifischer Erkrankung des Drüsengewebes oder der Ausführungsgänge) Tuberkelbazillen mit der Milch ausgeschieden werden; es ist hierbei, was erwähnt werden sollte, von großer Wichtigkeit, daß die Ausscheidung (nach meinen Untersuchungen) bereits in den Frühstadien der Eutertuberkulose beginnen kann, d. h. bevor diese klinische Erscheinungen macht.

S. 382: Die Ätiologie der knotigen Muskelnekrose ist noch nicht geklärt. Es ist bisher durchaus nicht erwiesen, daß die Erkrankung durch eine pathogene Hefe verursacht wird. Ich habe bisher stets vergeblich nach einer solchen gesucht. Infolgedessen sollte der Name „Blastomykose“ nicht angewandt werden.

S. 527: Die Parasitennatur des „Anaplasma marginale“ ist, wie ich bereits an anderer Stelle hervorgehoben habe, so zweifelhaft, daß es sich empfiehlt, den Namen „Anaplasmose“ fallen zu lassen. Die Ätiologie der „Galziekte“ erfordert weitere Untersuchungen.

S. 345: Es empfiehlt sich, darauf hinzuweisen, daß bei rotzigen Pferden in der Lunge neben Rotzknötchen zufällig auch parasitäre (kalkig-fibröse) Knötchen vorkommen können. Bei der weiten Verbreitung der parasitären Knötchen ist dies zwar selbstverständlich, aber es wird hieran merkwürdigerweise meist nicht gedacht. So erklärt sich auch wohl die irrige Angabe einzelner Sachverständiger, daß Rotzknötchen verkalken könnten (Bongert gibt richtig an, daß sich Rotzknötchen durch den Mangel an Verkalkung auszeichnen).



S. 346: Durchaus mit Recht verlangt der Verfasser für die bakteriologische Diagnose des Rotzes durch den Meerschweinchenversuch mit Rücksicht auf das spärliche Vorhandensein der Rotzbazillen in den Rotzprodukten die Impfung von jeweils mindestens 4—5 Meerschweinchen. Der vom Verfasser im Kleindruck gebrachte Satz, „der positive Ausfall der Impfung ist für die Rotzdiagnose entscheidend, das negative Impfresultat hat keinen diagnostischen Wert, da das betr. Pferd dennoch rotzig sein kann", der nach des Verfassers Darstellung nur auf den Nasenausfluß rotzverdächtiger Pferde zu beziehen ist, hat allgemeinere Bedeutung. Vor allem gilt er auch für den Nachweis der rotzigen Natur verdächtiger Herde innerer Organe durch den Tierversuch. Gerade jetzt, da viele lediglich durch die spezifischen Erkennungsverfahren als rotzkrank ermittelten Pferde getötet und seziert werden, ist der Sachverständige sehr oft vor die Aufgabe gestellt, zu entscheiden, ob in inneren Organen gefundene Veränderungen rotziger Natur sind oder nicht. Es ist dies ja in vielen Fällen makroskopisch möglich, oft jedoch auch nicht, um so mehr als die durch die Sektion festzustellenden Rotzveränderungen bei den Pferden, die lediglich auf Grund des positiven Ausfalles der spezifischen Blutuntersuchung (namentlich bei systematischer Durchführung derselben in größeren Beständen) getötet worden waren, häufig wenig umfangreich sind und zudem noch Merkmale beginnender lokaler Abheilung zeigen können. Unter diesen Umständen macht sich nicht selten eine genauere Untersuchung, als sie bei der Sektion möglich ist, notwendig. Wenn man hierbei den Meerschweinchenversuch zum Zwecke des Nachweises der Rotzbazillen anstellt, muß man mit vielen negativen Ergebnissen rechnen, auch in jenen Fällen, in denen es sich um zweifellos rotzige Veränderungen handelt; d. h. der Meerschweinchenversuch ist in der Rotzdiagnostik so unzuverlässig, daß nur sein positiver Ausfall beweiskräftig ist. Dies beruht nicht nur darauf, daß die Empfänglichkeit des Meerschweinchens der Rotzinfektion gegenüber sehr verschieden ist (bisweilen scheint sie sogar überhaupt zu fehlen) sondern auch darauf, daß Menge und Virulenz der Rotzbazillen in den Krankheitsherden des Pferdekörpers und in den Ausscheidungen großen Schwankungen unterliegen. In Abheilung begriffene oder abgeheilte Rotzherde können sehr spärliche oder überhaupt keine Rotzbazillen mehr enthalten. Diese Unzuverlässigkeit des Meerschweinchenversuches macht sich sowohl bei subkutaner Impfung, als auch bei intraperitonealer Impfung (der Methode von Straus [nicht Strauß, wie Bongert schreibt]) geltend. Angesichts dieses Umstandes ziehe ich für die nähere Untersuchung bei der Sektion gefundener verdächtiger Herde auf ihre spezifische Natur seit langem die histologische Untersuchung vor. Sie liefert dem Erfahrenen wohl in allen Fällen ein einwandfreies Ergebnis. In der Hand histologisch



ungeschulter Beurteiler wird allerdings auch dieses Verfahren die endgültige Antwort manchmal schuldig bleiben, zumal die Rotzveränderungen, wie man sie gerade jetzt nicht selten auftreten sieht, sich nicht immer ganz dem engen Rahmen einfügen, den die Literatur bisher für das pathologisch-histologische Bild des Rotzes vorgezeichnet hat.

Noch manches ließe sich im Anschluß an die Darlegungen des Verfassers über die zurzeit im Brennpunkt des Interesses stehende Rotzkrankheit und andere Seuchen sagen. Weitere Ausführungen würden jedoch den Raum einer Bücherbesprechung zu sehr überschreiten.

Der Kritiker hat die Aufgabe, gewissermaßen mitzuarbeiten an den von ihm besprochenen Werken, und gerade bei guten Büchern, die mehrfach Neuauflagen erleben, kann eine solche Mitarbeit Früchte für die Allgemeinheit tragen. Je umfassender der Kritiker seine „Mitarbeit" an einem Werke gestaltet, desto mehr zeigt er, welche Bedeutung er dem betreffenden Buche beimißt. Von diesem Gesichtspunkt aus möchte ich meine Besprechung aufgefaßt wissen. Ich lege in der Tat dem Bongertschen Buche erhebliche Bedeutung bei und schätze es hoch. Ich halte es für einen sehr guten Führer, sowohl für die beamteten und praktischen Tierärzte daheim, als auch für die im Felde und in den besetzten Gebieten tätigen Veterinäre. Es kommt gerade recht, um das Bedürfnis der Veterinäre nach praktischen, zuverlässigen und nicht zu umfangreichen Lehr- und Nachschlagebüchern, namentlich auch solchen diagnostischer Art, befriedigen zu helfen. Die Ausstattung des in handlicher Form dargebotenen Buches ist vortrefflich, wie wir dies an den Werken des Schoetzschen Verlages ja gewöhnt sind. Es ist auch für den Verlag eine anerkennenswerte Leistung, ein solches Buch nach mehr als zweijähriger Kriegsdauer herauszubringen. *Joest*

Hutyra, F., und **Marek. J.,** Die orientalische Rinderpest. Mit 22 farbigen Abbildungen auf 15 Tafeln und 5 Textfiguren. Jena (G. Fischer) 1916. Preis ungeb. 8 Mk.

Mit dem Ausbruch des Weltkrieges war die Gefahr der Einschleppung der Rinderpest aus dem Osten und Südosten in die mitteleuropäischen Staaten nahegerückt. Es hieß daher, sich gegen eine so gefährliche Seuche möglichst zu wappnen. Aber hierbei bot sich eine Schwierigkeit: Die Erzielung eines wirksamen Seuchenschutzes gerade bei der Rinderpest beruht wesentlich auf der sichern Erkennung der ersten Fälle und somit auf einer genauen Kenntnis der Krankheit überhaupt. Eine solche Kenntnis war aber wenig verbreitet, weil die wenigsten Vertreter der gegenwärtigen Tierärztegeneration die gefährliche Seuche, die Mitteleuropa seit Jahrzehnten verschont hat, aus eigener Anschauung kannten. Unter diesen Umständen sahen sich die Tierärzte in die Lage versetzt, unverzüglich das Studium der Rinderpest an der Hand von Beschrei-



bungen und Abbildungen aufzunehmen. Die Beschaffung der Abbildungen war aber, da solche in nur einem Werke, nämlich in dem schwer zu erreichenden Bericht der englischen Rinderpestkommission von 1866, vorhanden waren, für die Allgemeinheit der Tierärzte unmöglich. Wenn man in Deutschland auch versuchte, durch Demonstrationskurse an Tierärztlichen Hochschulen*) die Kenntnis der Rinderpest jeweils einer größeren Zahl von Tierärzten in geeigneter Weise zu vermitteln, so blieb doch nach wie vor das Bedürfnis bestehen, sich durch eigenes Studium auf dem fraglichen Gebiete weiter zu unterrichten. Diesem Bedürfnis kamen in bezug auf die ungarischen Tierärzte bereits im Jahre 1914 Hutyra und Marek entgegen, indem sie eine mit vorzüglichen Abbildungen ausgestattete Darstellung der Seuche herausgaben, die vom Ackerbauministerium verteilt wurde. Da diese Schrift in ungarischer Sprache abgefaßt und überdies im Buchhandel nicht zu haben war, so hatten die deutschen Tierärzte leider keinen Nutzen von ihr. Aus den Erfahrungen heraus, die ich 1915 bei der Abhaltung eines Demonstrationskursus über Rinderpest und Rotz an der Dresdner Tierärztlichen Hochschule zu machen Gelegenheit hatte, habe ich damals den verdienten Verfassern der genannten ungarischen Schrift den Wunsch ausgesprochen, sie möchten sie mit dem gleichen Abbildungsmaterial auch in deutscher Sprache erscheinen lassen. In dankenswerter Weise haben sich Hutyra und Marek hierzu entschlossen und uns in dem vorliegenden Buch die ersehnte deutsche Ausgabe ihrer Arbeit beschert.

Das Buch bringt eine umfassende Darstellung der Rinderpest mit besonderer Berücksichtigung der klinischen und anatomischen Merkmale und der Differentialdiagnose. Die Verfasser haben dabei nicht nur die in der Literatur niedergelegten Angaben berücksichtigt, sondern auch eigene Erfahrungen verwertet, die sie im Frühjahr 1914 als Mitglieder einer österreichischen und ungarischen Studienkommission in Bulgarien zu machen Gelegenheit hatten und die in vorliegender Schrift ihren besonderen Ausdruck in der Beigabe von 14 Krankengeschichten und Sektionsbefunden finden. Die Darstellung ist klar und anschaulich. Sie findet eine außerordentlich wertvolle Ergänzung in den 15 sehr schönen farbigen Tafeln, die der Arbeit beigegeben sind. Die Bilder, die die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Rinderpest veranschaulichen, sind teils dem eigenen Beobachtungsmaterial entnommen, teils stellen sie eine Wiedergabe der vorzüglichen Lithographien (nach Aquarellen) des erwähnten englischen Berichtes dar, während ein Bild einer Arbeit Zwicks entstammt. Mit Recht haben die Verfasser nicht alle Tafeln des englischen Berichtes

*) Prof. Mießner in Hannover hat das Verdienst, den ersten derartigen Kursus abgehalten zu haben. Dem Beispiel Hannovers folgte bald Dresden und dann auch Berlin. *J.*



wiedergegeben; denn es befinden sich unter ihnen auch solche, die nicht der Rinderpest zugehörige Veränderungen darstellen. Die technische Ausführung der farbigen Tafeln des Hutyra-Marekschen Buches ist über alles Lob erhaben. Besseres bildliches Anschauungsmaterial läßt sich kaum bieten.

Das Buch hilft unsere innere Rüstung gegen die Gefahren des großen Krieges, die die Länder der verbündeten Mittelmächte bedrohen, in wünschenswerter Weise vervollständigen. Den Verfassern gebührt somit Dank nicht nur für ihre wissenschaftliche Arbeit, sondern auch für das, was sie mit ihrem Buche in vaterländischer Hinsicht für Deutschland und Österreich-Ungarn leisten.

Jeder Tierarzt muß auf einen etwaigen Einbruch der Rinderpest vorbereitet sein. Wenn uns die Seuche bisher verschont hat, so kann sie doch noch jederzeit kommen; ja, es ist die Gefahr auch mit dem Aufhören des Kampfes nicht beseitigt, vielleicht unmittelbar nach dem Friedensschluß sogar erhöht. Darum gilt es für die Tierärzte, sich in steter Bereitschaft zu halten. Gerade hierbei leistet aber die vorliegende Schrift ausgezeichnete Dienste, und wenn für irgend ein Werk die bekannte Empfehlung, jeder Tierarzt müsse das Buch besitzen, zurzeit Berechtigung hat, so gilt sie in allererster Linie für diese Schrift. *Joest.*

Miessner, H., Kriegstierseuchen und ihre Bekämpfung. 2. Aufl. Mit 67 Abbildungen. Hannover (M. u. H. Schaper) 1916. Preis ungeb. 8,50 M, geb. 9,50 M.

Nach 8 Monaten bereits ist der ersten Auflage von Mießners „Kriegstierseuchen“ eine zweite verbesserte und erweiterte Auflage gefolgt, in der Verf. den Anregungen aus der Praxis stattgegeben und neu gesammelte Erfahrungen besonders bei Bekämpfung der Infektionskrankheiten verwertet hat. Der Umfang des Werkes ist von 161 Seiten auf 254 Seiten gewachsen, die Zahl der Abbildungen von 37 auf 67.

Die Einteilung des Buches ist dieselbe geblieben. Im allgemeinen Teile bringt der Verf. kurze Ausführungen über Pferdelazarette und -Depots, Blutuntersuchungsstellen, Kadaverbeseitigung und -Verwertung, Desinfektion. Schon dieser Teil ist bedeutend erweitert. Die Abhandlungen über Pferdelazarette und -Depots, die früher als Vorschläge des Verf. erschienen, sind vollständig und bearbeitet, entsprechend den Verfügungen der Heeresverwaltung, die auf praktischen Erfahrungen begründet sind. Neu ist das Kapitel über Kadaverbeseitigung und -Verwertung. Diese Abhandlung bietet dem Veterinär im Felde einen Anhalt bei Errichtung derartiger Anstalten, die sich bei dem großen Mangel an Häuten und Fetten als äußerst wertvoll erwiesen haben.

Im speziellen Teil hat das Kapitel über Rotz eine durchgreifende Neubearbeitung namentlich in der Symptomatologie und der pathologischen



Anatomie erfahren. Die Beurteilung der Blutuntersuchung und Konjunktivalprobe ist ebenfalls nach den neuesten Erfahrungen dargestellt. Die Beobachtungen aus der Praxis sind hierbei zum Vorteil des Werkes verwendet worden. Neu aufgenommen sind ferner die Bestimmungen für die österreichisch-ungarische Armee. Vollständig neu bearbeitet und wesentlich erweitert ist auch das Kapitel über die Räude der Pferde, eine Erkrankung, die im Felde sehr weit um sich gegriffen hat und der Behandlung manche Schwierigkeit bietet. Neu hinzugefügt sind dem Werke Abhandlungen über die Maul- und Klauenseuche sowie über die Lungenwurmkrankheit des Rindes. Diese Kapitel werden von dem Veterinär im Felde lebhaft begrüßt werden, da er sehr häufig zur Behandlung derartig erkrankter Rinder herangezogen wird.

Das Werk stellt in seiner neuen Auflage einen Leitfaden für den Veterinär dar, der ihm ermöglicht, sich schnell und ziemlich eingehend über die Seuchen zu unterrichten. Es kann daher auch in seiner neuen Gestalt nur mit Freuden begrüßt und seine Anschaffung jedem Veterinär angelegentlichst empfohlen werden. Die Abbildungen sind sehr instruktiv und erhöhen dadurch den Wert des Buches. Die buchhändlerische Ausstattung des Werkes ist wiederum sehr gut, der Preis in Anbetracht der Wichtigkeit verhältnismäßig gering.

Verf. hat sich zwar noch nicht entschließen können, wie er in seinem Vorwort sagt, auch die Schweineseuchen mit aufzunehmen. Doch bleibe ich auf meinem schon bei Besprechung der ersten Auflage geäußerten Standpunkt, daß ich sie in diesem kompendiösen Werke vermisse. Sehr häufig kommt der Veterinär im Felde zur Feststellung und Behandlung von Schweineseuchen, und bei dem großen Mangel an Schweinen ist die tierärztliche Tätigkeit zur Erhaltung der jetzigen Bestände und zu ihrer Vermehrung äußerst wichtig. Besonders für jüngere Veterinäre, denen eine längere Praxis noch nicht zur Verfügung steht, würden Abhandlungen über die wichtigsten Schweineseuchen von großem Werte sein.

Stabsveterinär Dr. Emshoff (im Felde).

Abel, R., Bakteriologisches Taschenbuch. 19. Aufl. Würzburg (C. Kabitzsch) 1916. Preis gebunden 2,50 Mk.

Von dem bekannten Hilfsbuch liegt wiederum eine neue Auflage vor. Das Werkchen ist in seinen Vorzügen zu bekannt, als daß es einer besonderen Empfehlung bedürfte.

Es sei mir nur gestattet, erneut auf etwas hinzuweisen, was ich bereits bei der Besprechung der vorhergehenden Auflage erwähnt habe: Der Verf. sagt im Vorwort, daß er bei der Bearbeitung Wert darauf gelegt habe, nicht nur die Infektionskrankheiten des Menschen zu berücksichtigen, sondern auch die Interessen der Tierärzte usw. in Betracht zu

ziehen. Leider entspricht der Inhalt des Werkchens dem nicht ganz; denn manche wichtige Infektionskrankheit der Tiere, wie Milzbrand und Rotz, sind für tierärztliche Zwecke viel zu kurz und zu unvollständig behandelt, während zahlreiche andere tierische Infektionskrankheiten, wie Rauschbrand, Rotlauf, hämorrhagische Septikämie, infektiöser Abortus usw., garnicht dargestellt sind. Auch die Fleischvergifter hätten eine besondere Darstellung verdient. Das Taschenbuch würde in tierärztlichen Kreisen weit mehr benutzt werden, wenn der Verf. sich entschließen würde, die Infektionskrankheiten der Tiere mehr als bisher zu berücksichtigen.

Joest.

Stålfors, H., Untersuchungen über die Zungenwunde des Rindes. Stockholm (Isaac Harcus' Bokt.-Aktieboleg) 1915.

Die in deutscher Sprache erschienene Arbeit behandelt die an der Zunge des Rindes in der Futtergrube, oral vom Zungenrückenwulst, häufig vorkommenden, isoliert auftretenden wundenartigen Veränderungen.

Nach retrospektiver Betrachtung über den Begriff „Zungenwunde" an der Hand der Literatur untersucht Verf. an einer Serie von 60 Rinderfeten von der 6.—7. Woche fetalen Lebens an die Entwicklung der für das Zustandekommen der Zungenwunde wichtigen Faktoren des Zungenrückenwulstes und der Zungeneinsenkung, beschreibt die Anatomie der Zunge am lebenden und toten, wachsenden und ausgewachsenen Rind und schildert die physiologische Tätigkeit der Zungenmuskeln bei Kalb und Rind in Bezug auf die Ausbildung von Zungenrückenwulst und Zungeneinsenkung. Als weiteres begünstigendes Moment für die Ätiologie der Zungenwunde wird der Zungenmechanismus bei der Futteraufnahme des Rindes besprochen.

Von 10 verschiedenen Zungenwunden wurde die Bakterienflora durch Kultur und Tierversuch bestimmt.

Als wichtigere Infektionen der Zungenwunde berücksichtigt Verf. besonders Aktinomykose und Starrkrampf. Nebenher berichtet er über zwei von ihm vorgenommene Überimpfungsversuche der Aktinomykose von Rind zu Rind.

Zur Klärung der Frage, welche Rolle der Aktinomyzespilz bei der Zungenwunde des Rindes spielt, sind im Ganzen 501 Zungenwunden ebensovieler Rinder mikroskopisch teils in physiologischer Kochsalzlösung oder 10 prozentiger Kalilauge, teils nach Anfertigung nach verschiedenen Methoden gefärbter Gefrier- oder Paraffinschnitte auf das Vorkommen von Aktinomyzespilzen hin untersucht worden. Im Anschluß daran behandelt Verf. das Verhältnis der Zungenwundenaktinomykose zur eigentlichen Zungenaktinomykose und zur Aktinomykose der zugehörigen Lymphdrüsen. Die Ergebnisse oben erwähnter Untersuchungen der Zungen-



wunden auf Aktinomyzespilze veranlassen den Verf. zu der Mutmaßung, daß der Aktinomyzespilz in keinem Kausalnexus zur Wunde stehe, sondern ein gewöhnlicher Bewohner der Zunge bzw. Mundhöhle des Rindes sei. Es wurden daraufhin jeweils ein 1 1/2 qcm großes Stückchen der Schleimhaut von 8 vollständig unbeschädigten Rinderzungen, ferner je 2 ungefärbte Präparate aus 90 und je 5 Präparate aus 10 mit scharfem Löffel entnommenen Proben Mundhöhlenschleim von 100 erwachsenen, lebenden Rindern untersucht und typische Aktinomyzespilzdrusen auf der Zungenschleimhaut einmal und im Mundhöhlenschleim dreimal gefunden.

Das nächste Kapitel ist der pathologischen Anatomie der nichtaktinomykotischen und der aktinomykotisch infizierten Zungenwunde auf Grund makroskopischer und histologischer Untersuchungen gewidmet.

Sodann folgt eine symptomatologische, prognostische, therapeutische und kasuistische Abhandlung der aus der Zungenwunde hervorgehenden Krankheiten, und zwar der akuten und chronischen begrenzten, der akuten und chronischen diffusen oberflächlichen, der akuten und chronischen diffusen tiefgehenden nichtspezifischen Zungenentzündung, der Zungenaktinomykose und des Starrkrampfes.

Im letzten Kapitel wird die Natur der Zungenwunde und die Beurteilung derselben bei der Fleischbeschau auf Grund der Untersuchungsergebnisse erörtert.

Verf. kommt zu folgenden Schlüssen:

1. Die Zungenwulst und die vor derselben liegende Einsenkung beim Rind treten schon beim Fetus auf und sind eine Folge des Baues, der Lage, der Streckung, der Funktionsweise der Zungenmuskeln und der Anheftungsart der Zunge.

2. Die Zungenwunde des Rindes hängt von mehreren Ursachen, in erster Reihe von der Zungenwulst, der Einsenkung, dem Zungenmechanismus, der Richtung und Beschaffenheit der fadenförmigen Papillen, der Beschaffenheit des Futters und der hinzutretenden Infektionen ab.

3. Die Zungenwunde kommt beim Rind in Schweden ganz allgemein (16,6 % der über 1 1/2 Jahre alten Rinder) vor.

4. Die Zungenwunde weist eine reichliche Flora von Bakterien, wie Streptokokken, Bac. pyogenes u. a., auf, und es scheint auch, als ob Bac. tetani ebenfalls hier Wurzel fassen und Tetanus hervorrufen könne.

5. Die Zungenwunde ist oft (ca. 14,56 % und vielleicht noch mehr), aber (wenigstens bei schwedischen Rindern) bei weitem nicht immer, durch den Strahlenpilz (Aktinomyzespilz) infiziert.

6. Der Strahlenpilz verbreitet sich indessen von der Wunde selten so in die Zunge, daß eine Zungenaktinomykose im gewöhnlichen Sinne entsteht.



7. Der Aktinomyzespilz scheint oft, um nicht am häufigsten zu sagen, als Saprophyt im toten Gewebe (und Eiter) der Zungenwunde aufzutreten.

8. Es sieht aus, als lebe Actinomyces (bovis), fakultativ oder obligat, in Symbiose mit einer der in der Zungenwunde vorkommenden Bakterienarten, vor allem mit den Streptokokken.

9. Die Zungenwunde hat, wenigstens in Schweden, keine größere Bedeutung für die Entstehung der ausgebildeten Zungenaktinomykose.

10. Die ausgebildete Form der Zungenaktinomykose des Rindes tritt in Schweden recht spärlich auf (7,31 % der behandelten Aktinomykosefälle).

11. Die kombinierte Behandlung erscheint als die zweckmäßigste Behandlung der Zungenaktinomykose des Rindes (so wie auch der Haustieraktinomykose im allgemeinen).

(12. Die Kiefer sind in Schweden der gewöhnlichste Platz der Rindviehaktinomykose.)

(13. Die Rindviehaktinomykose läßt sich von Tier auf Tier künstlich überführen; die Inkubationszeit scheint dabei aber sehr lang zu sein.)

14. Die Zungenwunde bildet oft den Ausgangspunkt einer gewöhnlich begrenzten Zungenentzündung (Glossitis circumscripta), welche, wenn sie nicht einer sachgemäßen Behandlung dieser oder jener Art unterzogen wird, das Aussehen, die Produktion und den Wert des Tieres herabsetzen kann.

15. Die Zungenwunde des Rindes muß sowohl infolge der histologischen Beschaffenheit des umgebenden Gewebes als auch der Art der Infektion in derselben als eine gewöhnliche traumatische (eitrige) Wunde betrachtet werden, die indessen oft durch Aktinomyzeten infiziert werden kann.

16. Bei der Fleischbeschau brauchen die durch Heilung der Zungenwunde vor der Zungenwulst entstehenden papillenfreien Partien in gewöhnlichen Fällen nicht entfernt und die oberflächlichen, gutartigen, nicht komplizierten Zungenwunden nicht anders als gewöhnliche traumatische Wunden behandelt zu werden.

Von zwei Beilagen gibt die erste eine Statistik über die Zungenaktinomykose des Rindes in Schweden und ihr Verhalten zur Zungenwunde, über die Rinderaktinomykose im allgemeinen auf Grund umfänglicher Rundfragen bei schwedischen Kollegen. Die zweite berichtet über die Behandlung der Haustieraktinomykose nach eigenen Erfahrungen des Verfassers (5 Fälle).

33 Abbildungen, teils Zeichnungen, teils Mikrophotogramme, sind der Arbeit beigegeben.



Die auf breiter Grundlage an einem großen Material mit Gründlichkeit, Fleiß, kritischem Blick und unter eingehender Würdigung der umfangreichen einschlägigen Literatur ausgeführten Untersuchungen beanspruchen das Interesse des pathologischen Anatomen und Klinikers in gleicher Weise. Insbesondere wirken die Ausführungen über das Zustandekommen der beim Rinde so verbreiteten Zungenwunde (Punkt 2 der Schlüsse) überzeugend. Jedoch dürften in den Beziehungen der Zungenwunde des Rindes zum aktinomykotischen Prozeß (Punkt 7 der Schlüsse) nach eigenen, ebenfalls an einem erheblichen Material erfolgten Beobachtungen in Deutschland doch wesentlich andere Verhältnisse vorliegen. Gewiß kommen auch bei uns viele (isolierte) Zungenwunden vor, die sicher mit Aktinomykose nichts zu tun haben, aber ein großer Teil der Defekte in der Zungengrube weist im verbreiterten Bindegewebe der benachbarten atrophischen Muskulatur histologisch typische aktinomykotische Einzelknötchen und Konglomerate solcher Knötchen auf. Demnach ist bei uns auch vom Standpunkt der Fleischbeschau (erster Teil von Punkt 16 der Schlüsse) eine strengere Beurteilung der oberflächlich (scheinbar) abgeheilten Zungendefekte angezeigt. Die offensichtliche Tatsache, daß die bei uns häufige Aktinomykose der Zungengrubenwunde verhältnismäßig selten zu einer ausgebreiteten Zungenaktinomykose führt (Punkt 6 und 9 der Schlüsse), dürfte ihre Erklärung vornehmlich in der starken örtlichen Bindegewebsreaktion, mit der das befallene Organ auf den Reiz des Aktinomykoseerregers antwortet, und in der dadurch verursachten Behinderung der Vermehrungsfähigkeit des Pilzes finden.

Dr. Zumpe (Dresden).

Kallert, E., und **Standfuss, R.,** Über die Verarbeitung von Schweinen zu haltbaren Fleischwaren mit besonderer Berücksichtigung der Konservierung in Dosen. Abhandlungen zur Volksernährung, herausgegeben von der Zentral-Einkaufsgesellschaft m. b. H., Heft 4. Berlin (Zentral-Einkaufsgesellschaft m. b. H.) 1916.

E. Mercks Jahresbericht über Neuerungen auf den Gebieten der Pharmakotherapie und Pharmazie. XXIX Jahrg. Darmstadt (E. Merck, Chemische Fabrik) 1916.

Zeitschrift für Infektionskrankheiten, parasitäre Krankheiten und Hygiene der Haustiere.

Herausgegeben

von

Prof. Dr. E. Joest,
Obermedizinalrat und Direktor des Patholog. Instituts der Kgl. Tierärztl. Hochschule zu Dresden,

Prof. Dr. R. v. Ostertag,
Geh. Regierungsrat und Direktor der Veterinär-Abteilung des Kaiserl. Gesundheitsamts zu Berlin,

Sir Dr. A. Theiler,
Direktor der Tierärztlichen Forschungsinstitute der Südafrikanischen Union zu Pretoria,

Prof. Dr. K. Wolffhügel,
Direktor des Patholog. und Parasitolog. Instituts der Tierärztl. Hochschule zu Montevideo.

Achtzehnter Band. — 3. Heft.



Berlin 1917.
Verlagsbuchhandlung von Richard Schoetz
Wilhelmstraße 10.

(Ausgegeben am 14. Februar 1917).

Die „Zeitschrift für Infektionskrankheiten, parasitäre Krankheiten und Hygiene der Haustiere“ erscheint in zwanglosen Heften von wechselndem Umfang. Mindestens dreißig Druckbogen bilden einen Band. Tafeln werden nach Bedarf beigegeben. Der Preis für den Band beträgt 20 Mk. (Einzelne Hefte werden nicht abgegeben.)

Beiträge werden mit 40 Mk. für den Druckbogen entschädigt. Außerdem werden den Herren Verfassern von Originalarbeiten 25 Sonderabdrücke unentgeltlich zur Verfügung gestellt. Eine größere Zahl von Sonderabdrücken wird in der Regel nicht angefertigt.

Alle Manuskripte, Korrekturen, Rezensionsexemplare und redaktionellen Anfragen sind zu senden an

Obermedizinalrat Prof. Dr. E. Joest in Dresden-A.,
Tittmannstr. 25.

Die zu Abbildungen bestimmten Zeichnungen werden auf besonderen vom Manuskript getrennten Blättern erbeten.

Inhalt.



(Aus dem Veterinär-pathologischen Institut der Universität Zürich. Direktor: Professor Dr. W. Frei.)

Zur Lehre von der innern Desinfektion.

Von

Walter Frei und **Johann Mittelholzer.**

(Eingegangen am 5. April 1916.)

(Fortsetzung u. Schluß.)

Beeinflussung der Abwehrvorrichtungen des Organismus durch Medikamente.*)

Versuche mit Alkohol haben gezeigt, daß die Agglutininproduktion bei den längere Zeit hindurch mit großen Dosen behandelten Tieren durchschnittlich auf $^1/_8$ gegenüber den Kontrolltieren herabgesetzt wird.[1]) Nach Friedberger[2]) sinkt der bakteriolytische Ambozeptor sogar auf $^1/_{17}$ [2]). Dagegen wurde durch kurz dauernde Zufuhr kleiner Alkoholdosen eine Steigerung der Antikörperproduktion erzielt. Nebst Alkohol wurden noch eine Reihe anderer Narkotika, Opium von Koch, Chloralhydrat von Platanis, Chloroform von Klein, Chloroform+Äther von Rubin, Morphium von Snell usw. mit ungefähr gleichem Erfolg wie Alkohol versucht. Auch giftige Gase wurden geprüft z. B. von Charrin und Roger Strohrauch mit negativem Erfolg. Di Mattei untersuchte CO, CO_2, SH_2, CS_2 und fand immer eine Verminderung der Antikörperproduktion. Wie bereits an anderer Stelle erwähnt wurde, bedingt auch $Hg\,Cl_2$ eine Steigerung der Antikörperproduktion, und zwar folgendermaßen: Es prüfte Kalledey den Gehalt an Komplement,

*) Vgl. W. Pfenninger, Diss. a. d. Vet. path. Inst. Zürich 1916.

1) P. Th. Müller, Vorlesungen über Infektion und Immun. 3. Aufl. 1910. pag. 354.

2) Friedberger, zitiert nach Müller Berl. klin. Wochenschft.



Agglutininen und Lysinen nach intravenöser Applikation von Sublimat, und es zeigte sich zunächst eine Verminderung der genannten Antikörper. Bald nehmen sie wieder zu, um nach 5—6 Tagen auf normaler Höhe zu stehen. Diese Steigerung hält an, und am 7. bis 11. Tage ist das Maximum der Antikörperproduktion erreicht. 13—16 Tage nach der Einverleibung des $HgCl_2$ ist die normale Zahl der Schutzstoffe wieder vorhanden. Auch eine Vermehrung der Leukozyten wurde bei diesen Experimenten beobachtet; doch ist diese nicht nennenswert.[1]) Neuber injizierte mit Staphylokokken infizierten Kaninchen verschieden starke Lösungen von $HgCl_2$, $HgCl$, und Salvarsan, prüfte das Serum dieser Tiere nach vier Stunden bis acht Tagen auf phagozytenfördernde Kraft und fand, daß große Dosen hemmend, kleine und mittlere dagegen Phagozytose fördernd wirken.[2]) Dohi versuchte ebenfalls $HgCl_2$, J, As, auf Antikörperveränderung. Er fand, daß die Hämolysine unmittelbar nach einer einmaligen, subkutanen Injektion abnehmen, nach 8 bis 10 Tagen wieder auf normaler Höhe stehen und diese sogar überschritten. Es wurden Agglutination und Präzipitation nicht beeinflußt.[3]) Salomonsen und Christen zeigten an Versuchen mit Fröschen, daß Abrin die Antikörper zerstöre. Das gleiche zeigte Wyssokowitsch mit chromsauren Ammoniak. Berttivegna und Carini demonstrierten durch große Gaben von Jod, Sublimat, Arsenik, die Abnahme des Alexingehaltes bei Kaninchen. Ehrlich und Morgenroth konstatierten auch eine Abnahme der Alexine bei mit Phosphor vergifteten Kaninchen.

Pasteur und Joubert fanden schon 1878 bei Hühnern nach Erkältung (Eintauchen in kaltes Wasser) vermehrte Empfindlichkeit gegen Milzbrand.[4]) Ähnliches wurde noch von einer Reihe anderer Forscher konstatiert. Petruschky erreichte das Gleiche durch Erhöhung der Temperatur.[5]) Allerdings wurden diese Versuche an Kaltblütern gemacht. Das Gegenteil, also Erhöhung der Resistenz gegen Krankheit durch Erhöhung der Temperatur wurde von

[1]) Kalledey, Zentrbl. f. Baktl. usw. I. Abtlg. Orig. Bd. 68. S. 190, Heft 3 und 4.

[2]) Neuber, Arch. f. Dermatologie und Syphilis. Bd. 107.

[3]) Dohi, Zeitschft. f. experimentelle Pathol. und Therapie Bd. 6, Heft 1

[4]) Pasteur und Joubert, Bull. de l'Acad. de méd. Paris 1878.

[5]) Petruschky, Wratsch. 1890.
— Zentrbl. f. Baktl. 1891. Ref. Bd. 9. pag 322.



Waltherr, Richter, usw. beobachtet. Ähnlich wie Kälte und Hitze wirken Hunger, wie es Gebier, Canalis usw. an verschiedensten Tieren gezeigt haben.

Von besonderem Interesse sind die Untersuchungen über die differente Wirkung des Atoxyls in vitro und vivo (Arbeiten von Ehrlich und Uhlenhuth). Man hat beobachtet, daß Atoxyl im Blut des Menschen in einer Verdünnung von 1 : 120 000 wirkt, im Reagenzglas dagegen erst in 5—6 prozentigen Lösungen. Nach Ehrlich wird Atoxyl in Paramidophenylarsenoxyd gespalten und wirkt als solches. Nach Uhlenhuth soll es dagegen außerdem noch parasitozide Wirkung haben. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß Atoxyl in geringen Dosen mit den Abwehrsubstanzen des Organismus eine hoch wirksame Kombination ergibt (vergleiche die Wirkung von Giftkombinationen auf Parasiten).

Agazzi untersuchte den Einfluß von Acid. arsenicosum, Atoxyl, Arsenophenylglyzin und einer reduzierten Atoxylverbindung auf Antikörperbildung, bei mit Typhus infizierten Kaninchen. Er fand erhöhte Antikörperbildung, erklärt dies aber nur als Ausdruck erhöhter Stoffwechseltätigkeit.[1])

Rothermund und Dale untersuchten Atoxyl im Tier und in vitro. Sie erhielten gegen Trypanosomen auch im Glas eine Wirkung, dagegen nicht gegen Spirochaeten. Daraus schließen sie, daß die Wirkung des Atoxyls direkt sei.[2])

Friedberger und Masuda erhielten bei Anwendung von Salvarsan immer eine Steigerung der Antikörper.[3])

Reiter untersuchte die Agglutinin- und Phagozytose befördernde Wirkung des Salvarsans gegen Typhus, Bakt. Flexner und Metschnikoff und kam zu folgendem Resultat: Ein deutlicher Einfluß auf Bildung von Normalantikörpern besteht nicht, agglutinierende und phagozytäre Antikörper werden in der dritten Phase der Antikörperkurve nur ganz unwesentlich gesteigert. Eine Beeinflussung der Antikörperkurve durch Salvarsan während der Akme tritt weder in steigerndem, noch in vermindernden Sinne ein. Demnach scheint die Wirkung des Salvarsans direkt zu sein.

---

1) Agazzi, Zeitschft. f. Immun. Forschung 1908, Bd. 1, Heft 5.

2) Rothermund u. Dale, Zeitschft. f. Immun. Forschung 1912 Bd. 12, S. 565.

3) Friedberger und Masuda, Therap. Monatshefte 1911.



Die Antikörperproduktion wird nur gering und nicht regelmäßig unterstützt.[1])

Weitere Versuche über die Erhöhung der Antikörpermenge durch Injektion von Substanzen wurden angestellt von Preisz und P. Th. Müller mit Phloridzin mit negativem Resultat.[2]) Salmonsen und Madsen untersuchten Atropin ohne Erfolg; Pilokarpin ergab eine Steigerung der Antikörperkonzentration.[3]) Madsen und Tallquist erzielten eine Steigerung der Antilysine bei Ziegen mit Pyrogallol und Pyridin. Pawlowsky will Milzbrand mit Papayotin und Abrin geheilt haben. P. Th. Müller versuchte Hetol bei Kaninchen gegen Typhus und beobachtete in den meisten Fällen eine Steigerung der Antikörper. Die ersten Versuche mit Radium auf die Antikörper wurden von Reiter bei Meerschweinchen angestellt, ohne aber eine Veränderung der normalen Antikörperzahl zu erreichen. Das Gleiche wurde auch von Schütze festgestellt. Nach Paul Meier sollen auch scharfe Friktionen die Produktion der Leukozyten in günstigem Sinne beeinflussen.[4]) Durch die Versuche von Hamburger ist gezeigt worden, daß durch Verabreichung von Kalziumchlorid in den Darm die Chemotaxis der Blutleukozyten gegenüber Bakterien und Kohlepartikel gesteigert wird, und zwar besteht der günstige Einfluß von Kalzium darin, daß die Geschwindigkeit der Aufnahme beschleunigt wird.[5]) Durch Jodoform, Kampher, Terpentin, Alkohol, Fettsäure, Chloralhydrat in gewissen Konzentrationen, Chloroform, Benzol, d. h. fettlöslichen Substanzen, sowie Perubalsam wird das phagozytäre Vermögen der weißen Blutkörperchen vermehrt (Hamburger vergl. Meier). Nach Hamburger sollen diese Substanzen sich in der fettartigen Oberfläche der Phagozyten lösen. Diese wird erweicht und dadurch wieder wird die Beweglichkeit der Phagozyten erleichtert. Außerdem werden durch Änderungen dieser Oberflächenschicht die Verhältnisse für die chemischen Vorgänge im Zellkörper, z. B. die Sauerstoffaufnahme, beeinflußt bzw. begünstigt.

[1]) Reiter, Zeitschft. f. Immun. Forschg. 1912. Bd. 15. Heft 1, S. 116.

[2]) Preisz u. P. Th. Müller, Zeitschft. f. Immun. Forschg, 1912, Bd. 15, Hft. 1.

[3]) Salmonsen u. Madsen, Zeitschft. f. Immun. Forschg, 1912, Bd. 15, Hft. 1.

[4]) Paul Meier, Diss. Zürich 1905.

[5]) Hamburger, Physikalisch-chemische Untersuchung über Phagozyten. Wiesbaden 1912.



Wirkung des Wirtsorganismus auf das Medikament.

Von einem eingeführten Gift kommt nicht die ganze Masse zur Verteilung auf Organ und Parasiten, sondern es wird ein gewisser größerer oder geringerer Anteil desselben den Abwehrvorrichtungen des Organismus zum Opfer fallen.

Dem Organismus stehen gegen fremde Substanzen, die für ihn mehr oder weniger giftig sind, folgende Abwehreinrichtungen zur Verfügung:

1. Elimination des Giftes durch Nieren, Darm, Leber, Pankreas, Speicheldrüsen, Milch- und Schweißdrüsen und schließlich noch die Lunge.
2. Deposition und Fixation des Giftes durch Überführung desselben in eine schwer lösliche Verbindung die entweder überhaupt nicht giftig ist; die aber jedenfalls zufolge ihrer Schwerlöslichkeit nicht akut giftig wirken kann. Es können also dann nur subtoxische Dosen in den Organismus gelangen. Der Ort wo die Deposition von Giften stattfindet ist hauptsächlich die Leber, und von hier aus verlassen sie durch Vermittlung der Galle mit den Faezes den Organismus.
3. Umwandlung in relativ unschädliche und leicht lösliche Verbindungen, die leicht ausscheidbar sind. Diese Umwandlungen sind:

    Neutralisation,
    Oxydation,
    Reduktion,
    Paarung,
    Hydratation,
    Dehydration und
    Kombination dieser Reaktionen.

Es darf also bei der therapeutischen Anwendung eines innern Desinfektionsmittels angenommen werden, daß dem Organismus mindestens ein Fremdkörper, meistens sogar ein direktes Gift einverleibt wird, wogegen er sich wehrt. Es wird also der chemotherapeutische Erfolg zu einem gewissen Grade von der „Wachsamkeit“ der Schutzstoffe und deren Verrichtungen abhängig sein[1]).

[1]) Die Verhältnisse liegen ähnlich wie bei der passiven Immunisierung. Man führt dem Organismus heilende Substanzen zu, die ihm mithin Nutzen

Daß sich der Organismus tatsächlich gegen injizierte Gifte wehrt und sie unschädlich zu machen versucht, kann z. B. durch folgenden Versuch bewiesen werden (Likhatscheff): Er injizierte einem Tier Homogentisinsäure, für den Organismus ungiftig, einem andern Gentisinsäure für den Organismus giftig und einem dritten injizierte er Hydrochinon, sehr giftig, und fand Folgendes: Homogentisinsäure ist im Tierkörper nicht gebunden worden, teilweise dagegen Gentisinsäure, und ganze Paarung trat ein bei Hydrochinon. Zur Paarung verwandte der Organismus Schwefelsäure[1]).

Der Organismus verwendet folgende chemische Schutzstoffe, die er zur Entgiftung der ihm einverleibten Gifte bedarf:

Schwefelsäure,
Glykokoll,
Glykuronsäure,
Harnstoff,
Essigsäure,
Cholsäure u. a.,

alles Substanzen, die der Organismus bei der Zersetzung der aufgenommenen Nährstoffe bildet[2]).

ad 1. Ein Beispiel für die rasche Ausscheidung des eingeführten Medikamentes im unveränderten Zustand sind die Arsenikalien zum Teil. Ihre Ausscheidung ist verschieden schnell. Sie wird in der Reihenfolge Atoxyl, Arsazetin, Arsenophenylglyzin, Salvarsan immer mehr verlangsamt, d. h. Atoxyl wird am schnellsten, nämlich etwa 85 % schon in den ersten 24 Stunden nach der Injektion, Salvarsan dagegen viel langsamer ausgeschieden. Es scheint also, daß Salvarsan im Organismus sehr schnell und sehr fest verankert wird. Der Hauptausscheidungsort für die Arsenikalien sind die Nieren[3]). Das Atoxyl bleibt im Orga-

bringen sollen. Der Organismus sucht sich aber mit möglichster Beschleunigung derselben zu entledigen, weil sie eben Fremdkörper für ihn darstellen, und weil solche prinzipiell von ihm verweigert werden, seien sie in letzter Linie nützlich oder schädlich.

1) Zeitschft. f. physiolog. Chemie, Bd. 21, pag. 422.

2) Fromm, Die chemischen Schutzmittel des Tierkörpers bei Vergiftung. Straßburg 1913.

3) Lockemann und Pauke, Deutsche med. Wochenschft. 1908, Bd. 34, pag. 1460.

Lockemann, Zentrbl. f. Baktl. Ref. Bd. 50, 1911, pag. 114*.



nismus zum großen Teil unverändert, ein kleinerer Teil wird gebunden und jedenfalls auch chemisch modifiziert und äußert Giftwirkung (siehe unten).

ad 2. Typische Beispiele für die Ausfällung und Fixation eines Pharmakons bilden die Qecksilberverbindungen. Verbindungen mit ionisierbarem Quecksilber haben besondere Affinitäten zur Leber und werden dort deponiert. Dem kolloiden Quecksilber fehlt diese Affinität. Ebenso einzelnen Quecksilberverbindungen, bei denen beide Valenzen des Quecksilbers durch aromatische Kerne abgesättigt sind z. B.

NH_2 NH_2

— Hg —

COONa COONa

hat wenig Affinität zur Leber, wogegen die Verbindung

NO_2 NO_2

— Hg —

COONa COONa

starke Affinität zu Leber und Blut aufweist[1]). Hier ist die Art der Seitenketten von grundlegender Bedeutung. Metallische Gifte, wie Blei, Silber, Quecksilber und Arsen werden in unlösliche Verbindungen verwandelt.

Dies geschieht unter Bindung mit Eiweiß oder schwefelsauren Salzen, welch letztere der Körper als Schutzstoff zur Verfügung hat.

ad 3. Eine Beanspruchung des Organismus auf Neutralisation findet bei der Chemotherapie kaum statt, weil im allgemeinen Substanzen mit stark saurem oder stark basischem Charakter wohl kaum Verwendung finden. Oxydationsprozesse von chemotherapeutisch verwendeten Substanzen dagegen finden im Körper eine Menge statt. Allgemein kann gesagt werden, daß viele organische Arzneistoffe im Körper durch Oxydation gänzlich abgebaut, das heißt zu Kohlensäure, Wasser und Harnstoff zerlegt werden. Dies ist besonders bei Substanzen der Fettreihe der Fall. Hingegen sind die Verbindungen mit ringförmigen Kernen bedeutend resis-

[1]) Blumenthal, Deutsche med. Wochenschft. 1912, Nr. 13, pag. 543.

tenter. Amidoverbindungen werden vor ihrer Oxydation meist noch desamidiert, das heißt der Stickstoff wird abgespalten.

Es wird Azetanilid oxydiert zu Azetyl-p-Amidophenol,

$$C_6H_5 \cdot N\langle^{H}_{CO \cdot CO_3} \rightarrow OH \cdot C_6H_4 \cdot N\langle^{H}_{CO \cdot CH_3}$$

Azetanilid — Azetyl-p-Amidophenol

dieses paart sich schließlich mit dem im Organismus sich vorfindenden Monokaliumsulfat.

$$OH \cdot C_6H_4 \cdot N\langle^{H}_{CO \cdot CH_3} + OH \cdot SO_3K = O \cdot SO_3K \cdot C_6H_4 \cdot N\langle^{H}_{CO \cdot CH_3} + H_2O$$

Letztes Produkt, schwefelsaures Azetyl-p-Amidophenol wird dann schließlich ausgeschieden.

In gleicher Weise kann auch die Paarung mit Glukuronsäure stattfinden.

$$OH \cdot C_6H_4 \cdot N\langle^{H}_{CO \cdot CH_3} + \begin{matrix} CH_2 \\ | \\ HCOH \\ | \\ HOCH \\ | \\ HC - O \\ | \\ HCOH \\ | \\ COOH \end{matrix} = \begin{matrix} CH \cdot O \cdot C_6H_4 - N\langle^{H}_{CO \cdot CH_3} \\ | \\ HCOH \\ | \\ HOCH \\ | \\ HC - O \\ | \\ HCOH \\ | \\ COOH \end{matrix} + H_2O$$

Azetyl-p-Amidophenol — Glukuronsäure — glukuronsaures Azetyl-p-Amidophenol

Kampfer wird oxydiert zu Kampfolsäure:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ C \\ H_2C \quad\quad CH_2 \\ |H_3C \cdot C \cdot CH_3| \\ H_2C \quad\quad CO \\ CH \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ C \\ H_2C \quad\quad CH_2 \\ |H_3C \cdot C \cdot CH_3| \\ H_2C \quad\quad COOH \\ CH \end{matrix}$$

Kampfer — Kampfolsäure

Kampfolsäure wird schließlich zu Kampfol und als solches ausgeschieden.



Benzaldehyd wird oxydiert zu Benzoesäure, diese mit Glykokoll gepaart zur Hippursäure und als solche im Harn ausgeschieden:

$$C_6H_5 \cdot COH \rightarrow C_6H_5 \cdot COOH + \begin{matrix} CH_2 . NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} = C_6H_5 \cdot CO.NH.CH_2.COOH + H_2O$$

Benzaldehyd Benzoesäure Glykokoll Hippursäure

Reduktion sehen wir besonders bei Arsenikalien. Nach Ehrlich und seinen Schülern beruht die Wirkung der Arsenpräparate wahrscheinlich auf der Reduktion im Organismus des fünfwertigen Arsens zum dreiwertigen.

Ganz besonders gilt dies für Atoxyl. Es entsteht aus ihm p-Aminophenylarsenoxyd, welches im Glase gegenüber Trypanosomen bedeutend wirksamer ist als Atoxyl.

$$NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot As(=O)(ONa)_2 \rightarrow NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot As = O$$

Atoxyl p-Aminophenylarsenoxyd.

Atoxyl ist das Natriumsalz der p-Aminophenylarsinsäure (Arsanilsäure) und enthält das Arsen fünfwertig, wogegen es im p-Aminophenylarsenoxyd dreiwertig gebunden ist. Methylenblau wird im Organismus zu einem Leukokörper reduziert.

Mit den bis jetzt genannten Schutzreaktionen des Körpers wird wohl in den meisten Fällen Paarung verbunden sein, das heißt der Organismus wird die ihm einverleibten Gifte durch Kettung mit den ihm zur Verfügung stehenden Substanzen (Schwefelsäure, Glykokoll, Glykuronsäure usw.) wenig oder direkt unschädlich zu machen versuchen.

So wird z. B. Phenol mit dem Kalisalz der Schwefelsäure gepaart und als phenylschwefelsaures Kali im Harn ausgeschieden.

$$C_6H_5 \cdot OH + HO . SO_3 K = C_6H_5 \cdot O . SO_3 K + H_2O$$

Phenol phenylschwefelsaures Kali



Dieses Schicksal erleiden alle phenolartigen Körper, also die Kresole, Thymol, Dioxybenzole usw. Viele Gifte werden vom Organismus zuerst zu Phenolen umgewandelt und dann gepaart, je nachdem es der Körper für notwendig erachtet. Phenol kann auch des Weiteren mit Glukuronsäure gebunden und dann ausgeschieden werden:

$$C_6H_5OH + \begin{matrix} CH_2 \\ HCOH \\ HOCH \\ HC-O \\ HCOH \\ COOH \end{matrix} = \begin{matrix} CH.O.C_6H_5 \\ HCOH \\ HOCH \\ HC-O \\ HCOH \\ COOH \end{matrix} + H_2O$$

Phenol Glukuronsäure Phenol-Glukuronsäure

oder

$$CH_3.C_6H_4.OH + \begin{matrix} CH_2 \\ HCOH \\ HOCH \\ HC-O \\ HCOH \\ COOH \end{matrix} = \begin{matrix} CH.O.C_6H_4.CH_3 \\ HCOH \\ HOCH \\ HC-O \\ HCOH \\ COOH \end{matrix} + H_2O$$

p-Kresol Glukuronsäure p-Kresol-Glukuronsäure

Ganz analog verhält es sich mit den übrigen Kresolen. Salizylsäure sowie die isomeren Oxybenzoesäuren werden mit Glykokoll gepaart und so mehr oder weniger unschädlich gemacht.

$$C_6H_4(OH)COOH + NH_2.CH_2.COOH = C_6H_4(OH)CO.NH.CH_2.COOH + H_2O$$

Salizylsäure Glykokoll

Auch von diesen werden viele Stoffe, die zur Paarung nicht geeignet sind, durch den Organismus zuerst oxydiert.

Nach Schmiedeberg und Meyer[1]) wird Kampfer zu Kampfol oxydiert, dieses mit Glukuronsäure gepaart und ausgeschieden:

$$OC_{10}H_{16} \rightarrow OC_{10}H_{15}OH + C_6H_{10}O_7 = OC_{10}H_{15}O.C_6H_9O_6 + H_2O$$

[1]) Schmiedeberg u. Meyer, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 3, pag. 422



Nach l'Arbre werden die löslichen Salze des Chinins und anderer Alkaloide mit glykochol- und taurocholsaurem Natriumsalz gepaart, so zu schwerlöslichen Verbindungen umgewandelt und ausgeschieden.[1])

In der Veterinärmedizin werden gelegentlich Phenol, Kresole, außerdem Salizylpräparate zur innern Desinfektion verabreicht. Nach den obigen Auseinandersetzungen ist immer im Auge zu behalten, daß diese Substanzen eben nur kurze Zeit in ihrer Totalmenge im Organismus wirksam sind und sehr bald nach beschriebener Weise entgiftet und somit auch therapeutisch unwirksam werden.

Die Größe des Anteiles, welche den Abwehrvorrichtungen des Organismus zum Opfer fällt, wird abhängig sein

1. von der Natur des Giftes,
2. von den Substanzen, mit denen es zuerst bei seiner Applikation in Berührung kommt, mit andern Worten, vom Applikationsort,
3. von der Geschwindigkeit, mit der die erwähnten Abwehrvorrichtungen funktionieren, z. B. von der Ausscheidungsgeschwindigkeit in den Nieren oder anderen Exkretionsorganen.

ad 1. Leicht zersetzliche Gifte, leicht lösliche und infolgedessen leicht ausscheidbare Gifte werden natürlich sofort in größeren Beträgen zersetzt oder eliminiert, so daß also ein verhältnismäßig großer Anteil überhaupt nicht an Zellen, weder der Parasiten noch des Organismus gelangen kann.

ad. 2. Trifft das eingeführte Medikament an der Applikationsstelle ohne weiteres auf Substanzen, mit denen es reagieren kann, so wird es zum Teil verändert, und der Anteil, der an die Parasiten bzw. an die Organzellen gelangen kann, wird ein verhältnismäßig kleiner sein.

ad. 3. Hat das eingeführte Medikament die Möglichkeit, auf dem Zirkulationsweg rasch zu den Exkretionsorganen zu gelangen, was besonders bei intravenösen Applikationen der Fall sein wird, so geht ebenfalls ein verhältnismäßig großer Teil der beabsichtigten Wirkung auf den Organismus resp. Parasiten verloren.

Aus diesen Überlegungen geht hervor, daß man für chemotherapeutische Zwecke Desinfektionsmittel wählen

[1]) de l'Arbre, Diss. Dorpat 1871.



soll, die den Abwehrvorrichtungen des Organismus möglichst große Widerstände leisten.

Ein Medikament, welches sofort im Organismus mit einem Bestandteil desselben eine unlösliche Verbindung eingeht, ist vor Ausscheidung geschützt. Allerdings besteht dabei die Möglichkeit einer Inaktivierung desselben bezw. des Entstehens einer weniger wirksamen Verbindung. Die Herabsetzung der Löslichkeit einer Substanz beschränkt auch ihre Beweglichkeit und damit die Möglichkeit, in nützlicher Frist in nötigen Konzentrationen an die Parasiten zu gelangen.

Es war von vornherein zu erwarten, daß die Wirkung eines Desinfektionsmittel im Serum nicht dieselbe sein kann, wie im Wasser. Haben doch frühere Versuche von Margadant,[1]) Walter Frei[2]) und Krupski[3]) die Mannigfaltigkeit des Effektes dritter Substanzen im Medium zur Genüge dargetan. Im einzelnen ist der Einfluß der verschiedenen Bestandteile des Blutserums bzw. Blutplasmas auf den Desinfektionsverlauf noch nicht untersucht. Man wird bei diesen Untersuchungen nach folgendem Schema vorzugehen haben, wobei von chemischen Bindungen des Desinfektionsmittels mit Bestandteilen des Blutes abgesehen wird.

1. Wirkung der Salze. In wässerigen Lösungen begünstigen die Salze im Allgemeinen die Desinfektion von Kresolseifen, indem sie die Wasserlöslichkeit der Kresole herabsetzen und so dieselben aus dem Lösungsmittel an die Bakterien verdrängen. Übertragen wir diese Verhältnisse auf das Serum, so kommen wir zu dem Schluß, daß einmal die im Serum frei vorhandenen, zum größten Teil dissozierten Elektrolyte auf gleiche Weise die Desinfektion begünstigen werden. Hingegen kann hier der verdrängende Einfluß, den die Elektrolyte auf die gelösten Kresole und nonelektrolyte Desinfizienzien ausüben, nicht ausschließlich den Bakterien zu Gute kommen, sondern es müssen auch die Eiweißkörper des Plasmas und die Blutzellen davon betroffen werden; mit anderen Worten, das durch die Salze aus den wässerigen Lösungsmedien verdrängte Desinfiziens geht einerseits an die Blutparasiten, andererseits aber an die Eiweißkörper des Blutserums bzw. Plasmas und an die Körperzellen und kann hier zu Fällungen und andern Veränderungen Ver-

[1]) Margandant, Diss. Zürich 1914.

[2]) Walter Frei, Zeitschft. f. Infekt.-Krankh. der Haustiere 1914, pag. 15.

[3]) Krupski, Diss. Zürich 1915.



anlassung geben. Es ist nicht gesagt, daß eine Fällung auch in jedem Falle makroskopisch sichtbar sein müsse. Es kann sich auch um ultramikroskopische oder mikroskopische Aggregationen von Kolloidteilchen handeln, ohne eigentliche Praezipitation, d. h. Deponierung der Agglomerate unter dem Einfluß der Schwerkraft. Unter dem Einfluß der Elektrolyte wird also nicht nur die Vergiftung der Mikroorganismen, sondern höchst wahrscheinlich auch diejenige der Plasma-Eiweißkolloide und Zellen begünstigt. Es wird sich eben nur darum handeln, zu wissen, in welcher Richtung die Begünstigung stärker ist, welche von diesen Substanzen, Mikroorganismus oder Eiweißkolloid, zu den Desinfizienzien die größere Affinität hat. Es sei hier nicht behauptet, daß die Elektrolyte die Löslichkeit aller in Betracht kommender nonelektrolyter Desinfektionsmittel herabsetzen. Es ist sehr wohl auch eine Lösungserhöhung denkbar. Dieser Fall wird allerdings wohl selten realisiert sein. Auf elektrolyte Desinfektionsmittel werden die Elektrolyte der Blutflüssigkeit im Allgemeinen einen hemmenden Einfluß ausüben. Bekanntlich wird ja die Dissoziation besonders durch gleichnamige Ionen zurückgedrängt, und damit wird auch die Zahl der aktiven vergiftenden Elemente herabgesetzt.

2. Weiterhin kommen in Betracht die nonelektrolyten Kristalloide der Blutflüssigkeit, also insbesondere Zucker (0,1 bis 0,2 %), Harnstoff (etwa 0,1 %). Über den Einfluß dieser Stoffe auf die Desinfektionswirkung ist mit Sicherheit nichts voraus zu sagen. Es kann sich um Löslichkeitsherabsetzung und Erhöhung, also um Begünstigung oder Hemmung der Desinfektion handeln. Die Verhältnisse werden von Fall zu Fall bei verschiedenen Desinfektionsmittel verschieden liegen.

3. Ähnliches ist zu sagen über die Lipoide.

4. Obwohl die Wirkung der Eiweißkörper auf Desinfektionsmittel nicht speziell untersucht ist, läßt sich doch mit Bestimmtheit vermuten, daß sie wenigstens zu einzelnen derselben Affinitäten haben z. B. Phenol und Kresole. Benzaldehyd, Sublimat usw. fällen Eiweißkörper aus, werden also von denselben adsorbiert. Es ist ja höchst wahrscheinlich zur Hauptsache das Eiweißfällungsvermögen dieser Substanzen, welches sie zu Desinfektionsmitteln stempelt. Mit der Annahme einer Adsorption von Desinfektionsmitteln von Seiten der Eiweißkörper sind die Ergebnisse unserer Versuche in Übereinstimmung, indem nämlich ein und dieselbe

Substanz in Serum ein bedeutend geringeres Desinfektionsvermögen zeigt, als in Wasser, wie folgende Tabelle zeigt.

Tabelle Nr. 29.

Desinfektionsvergleich in Wasser und Serum.

Verdünnungen hergestellt je 5 ccm; dazu 0,2 ccm Koli-Emulsion einer 24 stündigen Agarkultur.

Wasser

Substanz	%	15 '	30 '	45 '	60 '	90 '	2 h	3 h	5 h	7 h	9 h	12 h	24 h
Benzaldehyd . . .	1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,1	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,05	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
Serum													
Benzaldehyd . . .	1,0	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
	0,1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0,05	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kontrollen:													
Wasser		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Serum		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Vergleiche auch Tabellen Nr. 1, 2, 7, 8, 9, 10.

Die Hemmung kann sicher nicht durch die Elektrolyte, zum geringsten Teil durch die Lipoide verursacht sein, sondern sie ist mit größter Wahrscheinlichkeit zur Hauptsache durch die Eiweißkörper bedingt, und zwar kann sie auf zweierlei Weise zu Stande kommen:

1. Durch Aufnahme des Desinfiziens durch die Eiweißkörper, wobei also die für den Mikroorganismus übrig bleibende aktive Menge des Giftes vermindert wird. Es ist bereits oben bemerkt worden, daß die Giftaufnahme durch Eiweißkörper einer Vergiftung derselben gleich zu setzen ist.
2. Durch die Diffusionshinderung der Ionen bzw. Moleküle oder Kolloidteilchen des Giftes.

Kombination von chemotherapeutisch wirksamen Substanzen.

Jede innere Desinfektion ist eine Kombinationswirkung, denn zu der Wirkung des applizierten Medikamentes gesellt sich in jedem Falle die Wirkung der Serum-Antikörper bezw. der Abwehrvorrichtungen des

Organismus überhaupt. Nun ist bekannt, daß zur Erzielung eines möglichst großen bakteriziden Effektes nicht unter allen Umständen zwei starke Desinfizienzien vereinigt werden müssen. Es können vielmehr ganz schwach wirksame, sogar sogenannte indifferente Substanzen die Giftwirkung bedeutend unterstützen. Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, erscheint es garnicht notwendig, zur Chemotherapie möglichst starke parasitizide Präparate anzuwenden. Es würde vielmehr genügen, zu den Abwehrsubstanzen des Organismus den richtigen Partner zu finden, also entweder eine Substanz, die durch die Antikörper lebhaft unterstützt wird, oder die selbst, ohne notwendigerweise ein starkes Parasitengift zu sein, mit den Antikörpern eine intensiv parasitizide Kombination ergibt. Hiernach wäre also das erstrebenswerte Ziel der Chemotherapie nicht immer nur große Parasitotropie des Medikamentes gegenüber geringer Organotropie, sondern hervorragende parasitentötende Fähigkeit der Kombination: Medikament + Abwehrsubstanzen.

Bei der Kombination handelt es sich nicht nur um eine Kombinationswirkung der beiden Gifte auf die Parasiten, sondern auch auf den Organismus. Nun bestehen bei Kombinationswirkung von Giften auf Zellen folgende Möglichkeiten:

1. Die Kombinationswirkung bedeutet die einfache Addition der Einzelwirkungen der Komponenten.
2. Die Kombinationswirkung ist größer als die Summe der Einzelwirkungen: Gegenseitige Verstärkung der beiden Gifte.
3. Die Kombinationswirkung ist kleiner als die Summe der Einzelwirkungen: Gegenseitige Abschwächung der beiden Gifte[1]).

Diese drei Möglichkeiten lassen sich also sowohl auf die Parasiten, als auch auf die Organzellen anwenden. Hierbei ist aber nicht gesagt, daß sie bei beiden Zellarten gleichsinnig sein müsse, wenn es auch wahrscheinlich ist. Jedenfalls braucht, wenn für beide Zellarten eine Verstärkung der Giftigkeit beobachtet wird, diese nicht für beide gleich groß zu sein; mit andern Worten, es besteht die Möglichkeit, durch Kombination die Parasitengiftigkeit

[1]) vide pag. 14, 18, 34, 38, 43, 44.



von zwei Mitteln bedeutender zu steigern, als die Organgiftigkeit. Auf diesem Wege können wir also die Differenz zwischen Organgiftigkeit und Parasitengiftigkeit vergrößern. Dadurch können wir mithin die Möglichkeit erlangen, die Giftdosis herabzusetzen, bei gleichem chemotherapeutischem Effekt. Daß solche Versuche schon in großer Menge und sehr oft mit gutem Erfolg gemacht worden sind, zeigen folgende Tatsachen: So hat z. B. Breisinger[1]) Arsenophenylglyzin mit Brechweinstein kombiniert und gegen Nagana der Rinder angewandt. Diese Kombination hat sich jedoch wegen der sehr hohen erforderlichen Dosen als zu gefährlich erwiesen. Ferner hat Boulin[2]) Versuche mit Arsenverbindungen + Quecksilberverbindungen bei verschiedensten Krankheiten in der Veterinärheilkunde angestellt mit meist guten Erfolgen. Sellei[3]) machte Kombinationsversuche mit Farbstoffen (Methylenblau, Eosin) und Medikamenten, mehr aber um die Farbstoffe als Transporteur für die Medikamente zu benutzen (vergleiche Selen-Eosintherapie des Karzinoms, Wassermann und Mitarbeiter). Der Erfolg war sehr verschieden. Zahlreich sind die Kombinationsversuche von Salvarsan mit Quecksilber gegen Syphilis, und die Resultate sind gut, teilweise sehr gut. Arbeiten mit diesen Substanzen wurden veröffentlicht von Oppenheimer R., Fordyce J. A., Saynisch, Scholz, Sach, Boas usw.[4]). Oppenheimer hat sogar eine Kombination von drei Medikamenten bei Syphilis versucht, und zwar kombinierte er Quecksilber + Arsazetin + Chinin. Mit dieser Kombination konnte er aber den Krankheitsverlauf nicht wesentlich beeinflussen[5]). Gute Resultate erhielten Morgenroth und Tugendreich mit der Kom-

---

[1]) Breisinger, zitiert nach Wolfgang Weichardt, Jahresbericht über die Ergebnisse der Immun. Forschg. 1912, Bd. 8.

[2]) Boulin, Bulletin de la Soc. centrale de med. vét. 1912, Bd. 7.

[3]) Sellei, med. Klinik, 8. Jahrg., Nr. 45, pag. 1837.
vgl. Krupski, Diss. Zürich 1915. idem internat. Zeitschft. f. physik. chem Biologie Bd. 2, 1915, pag. 2.

[4]) Saynisch, Deut. med. Wochenschft. Nr. 44, pag. 2069.

Scholz, Deut. med. Wochenschft. Nr. 7, pag. 309.

Fordyce, zitiert nach Ehrlich P., Kraus F. und Wassermann A. „zwei Jahre Salvarsantherapie". Sonderabdruck aus Zeitschft. f. Chemotherapie Leipzig.

[5]) Oppenheimer, Wiener klin. Wochenschft. Bd. 23, pag. 1307



binierten Verabreichung von Aethylhydrokuprein + Natriumsalicylicum bei Trypanosomenerkrankung[1]).

Nach unseren obigen Auseinandersetzungen ist natürlich nicht gesagt, daß jede Kombination wirksamer sein müsse als die Einzelkomponenten, weil eben nicht alle Mittel sich gegenseitig verstärken, und Mißerfolge sind möglicherweise auf gegenseitige Abschwächung zurückzuführen.

Für die Kombination von Narkotika ist von Bürgi und seinen Mitarbeitern auf Grund zahlreicher Versuche das Gesetz aufgestellt worden, daß zwei Narkotika derselben chemischen Reihe sich in ihren Wirkungen addieren, daß aber zwei Narkotika verschiedener chemischer Gruppen sich potenzieren. In Übereinstimmung hiermit wird auch von Ehrlich verlangt, daß, wenn zwei chemotherapeutische Chemikalien kombiniert werden sollen, dieselben verschiedenen chemischen Gruppen angehören müssen. Man wird also nicht zwei Arsenikalien mit dreiwertigem Arsen anwenden oder Fuchsin zugleich mit dem ihm verwandten Methylviolett, sondern z. B. Fuchsin mit Arsenikalien kombinieren.

Die Erfahrung hat auch gezeigt, daß Kombinationschemotherapie sehr gute Erfolge zeigt bei arzneifesten Stämmen, daß sogar diese Eigenschaft der Parasiten hierbei vollständig verloren geht.

Die Chemotherapie läßt sich auch mit der Serotherapie kombinieren. So hat Bierbaum experimentell durch Behandlung von Rotlauf mit Chemikalien und Antiserum den Heileffekt ganz gewaltig steigern können (vgl. Einleitung zu diesem Kapitel).

Wie verschieden die Wirkungen ausfallen bei Applikation der Einzelkomponenten oder Kombination derselben zeigen die folgenden Tabellen 30 u. 31.

Den erwähnten drei Möglichkeiten der Kombinationswirkung können folgende Vorgänge zu Grunde liegen:

1. Die Gifte beeinflussen sich gegenseitig (chemische Bindung).
2. Einfluß der beiden Komponenten auf die Parasiten.
3. Beeinflussung des Mediums durch die Komponenten.

Im zweiten Falle handelt es sich um eine doppelte Vergiftung einer Zelle, die zwei Gifte aufzunehmen hat bezw. aufnimmt und in Folge dessen stärker beschädigt wird, als wenn nur ein Gift

[1]) Morgenroth und Tugendreich, zitiert nach Merks Jahresbericht 1913, pag. 93.



auf sie einwirkt. Bei der Einwirkung von zwei Giften auf eine Zelle können wir uns vorstellen, daß die eine Komponente nicht auf eine normale Zelle trifft, sondern auf eine, bereits durch die andere Komponente beschädigte Zelle (vergl. die früher erwähnten Versuche mit Pyronin und Trypanosomen, wobei Pyronin bei einer gewissen Konzentration die Trypanosomen nicht sichtbar schädigt, Injektion des Pyronin-Trypanosomengemisches aber keine Infektion hervorruft). Infolgedessen ist die Wirkung der Komponente a

Tabelle Nr. 30.

Substanz	%	15 '	30 '	45 '	60 '	90 '	2 h	3 h	5 h	7 h	9 h	12 h	15 h
β-Naphthol	0,1	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
Phenol	0,1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Benzaldehyd	0,1	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
o-Kresol	0,1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
m-Kresol	0,1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
p-Kresol	0,1	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
Kombination.													
β-Naphthol Phenol āā 0,1 %	0,2	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
β-Naphthol Benzaldehyd āā 0,1 %	0,2	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
β-Naphthol p-Kresol āā 0,1 %	0,2	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Benzaldehyd m-Kresol āā 0,1 %	0,2	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—
Benzaldehyd Phenol āā 0,1 %	0,2	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
p-Kresol o-Kresol āā 0,1 %	0,2	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
p-Kresol Phenol āā 0,1 %	0,2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
o-Kresol Phenol āā 0,1 %	0,2	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
Kontrolle: Wasser		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle Nr. 31.

Substanz	%	15 '	30 '	45 '	60 '	90 '	2 h	3 h	5 h	7 h	9 h	12 h	15 h	24 h
Phenol	0,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
Brenzkatechin	0,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
Resorzin	0,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
Pyrogallol	0,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Hydrochinon	0,5	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
Phloroglucin	0,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kombination.														
Phenol Brenzkatechin aa 0,5 %	1,0	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
Phenol Resorzin aa 0,5 %	1,0	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
Phenol Phloroglucin aa 0,5 %	1,0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Phenol Pyrogallol aa 0,5 %	1,0	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
Phenol Hydrochinon aa 0,5 %	1,0	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Brenzkatechin Phloroglucin aa 0,5 %	1,0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Brenzkatechin Resorcin aa 0,5 %	1,0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
Brenzkatechin Hydrochinon aa 0,5 %	1,0	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Brenzkatechin Pyrogallol aa 0,5 %	1,0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Resorzin Pyrogallol aa 0,5 %	1,0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Resorzin Hydrochinon aa 0,5 %	1,0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
Resorzin Phloroglucin aa 0,5 %	1,0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pyrogallol Hydrochinon aa 0,5 %	1,0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
Hydrochinon Phloroglucin aa 0,5 %	1,0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Phloroglucin Pyrogallol aa 0,5 %	1,0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Wasserkontrolle		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Technik: siehe Tabelle 1.



eine größere, weil die Komponente b die Zelle bereits geschädigt hat. Dadurch kann also die Giftigkeit der Komponente a bedeutend gesteigert werden. Es kann zum Beispiel die Durchlässigkeit der Zellmembran für a durch b erhöht werden, wodurch in der Zeiteinheit eine größere Menge von a in die Zelle eintreten kann, als unter normalen Umständen. Die Kombinationswirkung würde also hier stärker sein als die Summe der Wirkungen von a + b. Man kann sich aber auch vorstellen, daß a und b an zwei verschiedenen Punkten, resp. an zwei verschiedenen Bestandteilen, Rezeptoren, z. B. Lipoiden und Eiweißkörpern, der Zelle angreifen und sozusagen unabhängig von einander an der Schädigung derselben arbeiten. Schließlich besteht die Möglichkeit, daß das Gift a für die Zellschädigung in Kombination mit b schlechtere Bedingungen vorfindet, indem z. B. a die Permeabilität der Zellmembran herabsetzt und den Eintritt von b mithin erschwert, sodaß die Minimalwirkungsdosis bezw. der Schwellenwert der Wirkung von Substanz a gar nicht erreicht wird. Der Effekt ist gegenseitige Abschwächung in der Giftwirkung. Man kann auch annehmen, daß die Affinitäten der Zellbestandteile in physikalischer oder chemischer Richtung für die eine Komponente durch die andere Komponente herabgesetzt werden, was ebenfalls eine Abschwächung der Kombinationswirkung bedeutet z. B Herabsetzung der Löslichkeit des Giftes a in der Zelle durch b. Umgekehrt muß natürlich eine Erhöhung der Lösungsfähigkeit der Zellbestandteile für a durch b eine Anreicherung von a und damit eine Verstärkung der Wirkung zur Folge haben. Wir haben uns nämlich vorzustellen, daß zum Zustandekommen eines gewissen Vergiftungseffektes in einer Parasitenzelle, sei es Entwicklungshemmung, sei es Narkose, Abtötung usw. eine gewisse Menge des Giftes überhaupt an bezw. in die Zelle hinein gelangen muß. Wir können also in gewissem Sinne von einer „Dosis efficax“ der Zellschädigung reden, als von einem Schwellenwert, unter dem überhaupt keine Wirkung zu Stande kommt. Ebenso von einer „Dosis letalis“ der Parasitenzelle, als von derjenigen Giftmenge, die gerade zur Tötung der Zelle ausreicht.

Die Faktoren, welche die der Erreichung der zellulären Letaldosis voran gehenden Prozesse beeinflussen, werden natürlich auch den sichtbaren therapeutischen Effekt mitbedingen. Diese Prozesse sind: Diffusion des Giftes an die zu vergiftende Zelle und Kondensation an resp. in der Oberfläche derselben, ferner Lösung in Zell-



bestandteilen. Die Erreichung der Letalkonzentration ist also abhängig von den Diffusionswiderständen, von den Oberflächenkräften an der Grenzfläche Zelle-Medium, von den Lösungstensionen des Giftes resp. dem Lösungsvermögen der Zellbestandteile für das Gift und schließlich von der Größe chemischer Affinitäten.

Den Tod der Parasitenzelle selbst können die verschiedensten Vorgänge physikalischer wie chemischer Natur bedingen, z. B. bedeutet Koagulation der Eiweißkörper oder maximale Quellung derselben den Tod der Zelle, ohne daß tiefgehende chemische Veränderungen notwendig sind, oder Herauslösung von Zellbestandteilen durch sehr wirksame Lösungsmittel z. B. der Zellipoide durch Lipoidsolventien. Ferner können Strukturveränderungen und Permeabilitätsschwankungen der äußeren Zellschicht durch Störung des Zellstoffwechsels (erschwerte Nahrungsaufnahme) ebenfalls zum Tode führen. Dann muß natürlich die chemische Bindung eines lebenswichtigen Zellbestandteiles mit Fremdkörpern tiefgreifende Störungen des Zellebens zur Folge haben.

Wir könnnn also kombinieren: Parasitengifte die quellend, solche die fällend, solche die lösend wirken oder ein nur physikalisch wirkendes mit einem chemisch wirkenden oder ein quellendes Gift mit einem koagulierenden (wobei unter Umständen eine partielle gegenseitige Paralysierung eintreten kann).

Im Übrigen muß das Ziel der Chemotherapie nicht notwendigerweise in einer möglichst raschen direkten Abtötung der Parasiten bestehen, sondern eine vollständige Behinderung der Entwicklung der Parasiten dürfte oft schon genügen; denn die Lebensdauer der Krankheitskeime ist doch auch nur eine beschränkte.

ad 3. Einwirkung der Komponenten auf das Medium.

Bei Kombinationsversuchen im Glase ist das Medium entweder Wasser oder eine wäßrige Lösung oder auch ein Kolloid. In jedem Falle aber ein verhältnismäßig einfaches System. Bei Desinfektionsversuchen im Organismus hingegen wird das Medium repräsentiert durch diesen selbst. Während man in den Glasversuchen die Bedingungen nach Belieben ohne Rücksicht auf das Schicksal des Mediums variieren kann, ist dieses bei der inneren Desinfektion die Hauptsache, das, was am schonendsten behandelt, auf welches beständig Rücksicht genommen werden muß. Wir sind also hier leider nicht in der Lage, nach bekannten Prinzipien der Giftkombination rücksichtslos mit dem Ziele einer möglichst raschen

Parasitentötung vorzugehen. Das Medium besteht bei der inneren Desinfektion aus Zellen und aus Flüssigkeit, insofern es mit den Parasiten direkt in Berührung kommt, nur aus Flüssigkeit.

Diese Flüssigkeit schon, die Körpersäfte, sind komplizierte Systeme, die aus Wasser, Kristalloiden, und kompliziert gebauten Kolloiden (Eiweißkörpern, Lipoiden) bestehen. Die Integrität dieser Flüssigkeit bezüglich physikalischer Struktur und chemischer Zusammensetzung ist für die normale Lebensfunktion des Organismus von weitgehender Bedeutung. Speziell mit Rücksicht auf die erstere, sind auch chemisch indifferente, aber physikalisch wirksame Substanzen im Stande, giftig zu wirken. Über die Bedeutung der Unversehrheit der Zellen schließlich für die Gesundheit des Organismus ist ja weiter kein Wort zu verlieren.

Lassen wir nun ein Gemisch von zwei chemotherapeutisch wirksamen Giften im Organismus wirken, so sind rein physikalisch zunächst folgende Möglichkeiten der Beeinflussung des Mediums durch das Medikament denkbar: (zunächst Wirkung auf das flüssige Medium).

a) Änderung seiner Lösungsfähigkeit,
b) „ der Adsorptionsfähigkeit,
c) „ der Oberflächenspannung,
d) „ der Viskosität,
e) Änderung der Kolloidstruktur,
f) „ der chemischen Zusammensetzung.

Je nachdem die Komponenten des Medikamentes des Mediums auf irgend eine der genannten Arten beeinflußt, wird die Wirksamkeit derselben auf die Parasiten variieren. Wie bereits früher auseinander gesetzt worden, ist die erste Phase der Zelltötung die Zudiffussion und die Anreicherung des Medikamentes an der zu vergiftenden Zelle. Es kann hier nicht auf die vielen Variationen der Möglichkeiten der Beeinflussung der Körpersäfte durch Gifte und das nachherige Verhältnis dieser Säfte gegenüber andere Gifte eingegangen werden. Wir müssen uns auf folgende andeutende Beispiele beschränken:

Wenn ein Medikament a das Lösungsvermögen der Blutflüssigkeit für das Medikament b herabsetzt, so hat das zur Folge, daß dieses zweite Medikament b in geringerer Konzentration als gewöhnlich sich in der Blutflüssigkeit vorfindet, auch wenn es in gleichen Quantitäten eingespritzt wurde; denn wie bereits früher



angegeben worden ist, verteilen sich gewisse Gifte nach dem Gesetz der Löslichkeit, auf die Flüssigkeiten des Organismus und die Zellen. Wenn die Löslichkeit im Medium herabgesetzt ist, so bekommt die Zelle mehr ab. Dieses auf unser Beispiel übertragen, sagt: Das Gift b kann durch Gift a aus der Flüssigkeit an die Zellen, und zwar an die Parasiten wie auch an die Körperzellen, gedrängt werden. Wenn nun aber das Medikament a auch in die Zelle selbst eindringt und ihre Lösungsfähigkeit für Medikament b ebenfalls verändert, so wird je nach dem Grad und dem Sinn dieser Löslichkeitsänderung die Konzentration des Medikamentes b in den Parasiten, wie in den Körperzellen verschieden (als Gegensatz zum Fall wo nur Mittel b verabreicht wird) ausfallen. Hierbei handelt es sich nicht nur um die Löslichkeit im Wasser, sondern auch um die Löslichkeit im Eiweiß bzw. den Lipoiden der Blut- und Körperflüssigkeiten.

Medikamente können nicht nur durch Lösungsaffinitäten, sondern auch durch Adsorptionsaffinitäten in den Körperflüssigkeiten (speziell im Eiweiß) an die Körperflüssigkeiten, Körperzellen und Parasitenzellen gebunden werden. Es können nun diese Adsorptionsaffinitäten für ein Gift durch ein anderes Gift ebenfalls modifiziert, erhöht oder herabgesetzt werden. Je nachdem wird eben von dem Einen oder Andern bei der Kombination mehr oder weniger, als bei der alleinigen Verabreichung in die Körperflüssigkeit, an die Körperzellen oder Parasitenzellen gehen.

Mit der Adsorption hängt eng zusammen die Oberflächenspannung. Nach dem Gibbs-Thompsonsschen Prinzip werden Substanzen an Kolloiden und Zellen um so reichlicher adsorbiert, d. h. an der Oberfläche kondensiert, je oberflächenaktiver sie sind. Das will sagen, je mehr sie die Oberflächenspannung der Flüssigkeit gegenüber den Kolloidteilchen bzw. Zellen erniedrigen.

Wenn nun in einer Flüssigkeit zwei oberflächenaktive Substanzen a und b enthalten sind, so haben beide das Bestreben, sich in der Oberfläche anzureichern und die oberflächenaktivere wird die andere verdrängen. Für die Vergiftungsgeschwindigkeit einer Zelle ist dies insofern von Einfluß, als natürlich die in der Oberfläche in größerer Konzentration vorhandene Substanz schneller in genügender Menge in die Zelle eindringen kann, als die weniger oberflächenaktive.



Die Diffusion eines Medikamentes von der Blutflüssigkeit an die Zellen ist um so schneller, je geringer die Viskosität ist. Wird also z. B. die innere Reibung des Mediums durch ein Medikament erhöht, so wird die Diffusion für dasselbe und für ein anderes erschwert, die Diffusionsgeschwindigkeit erniedrigt, die Zeit zur Erreichung der zellulären Letaldosis an den Parasiten verlängert, die Desinfektion und damit der chemotherapeutische Effekt, unter Umständen aber auch die Vergiftung der Körperzellen hinausgeschoben.

Wenn das Medikament a mit irgend welchen Bestandteilen der Blutflüssigkeit Verbindungen eingeht, so werden die physikalischen Eigenschaften desselben als Lösungsmittel und Diffusionsmedium verändert und die Zellvergiftung im Sinne der obigen Auseinandersetzungen beschleunigt oder verlangsamt.

Zum Medium im weitern Sinn gehören auch die Körperzellen. Bei der Kombination von zwei Medikamenten können auch diese quantitativ verschieden beeinflußt werden, und dementsprechend wird ihre Funktion variieren. Insbesondere soll hier nochmals erwähnt werden, eine Änderung ihrer Abwehrfähigkeit gegenüber den Parasiten, die also durch Kombinationen anders verschoben werden kann als durch Einzelapplikation von Medikamenten. Allerdings ist hierüber experimentell noch garnichts untersucht worden.

In der Veterinärmedizin chemotherapeutisch behandelte Krankheiten und angewandte Medikamente.[1])

Krankheitserreger unbekannt resp. ultavisibel.

Krankheit	Tier	Medikament
Brustseuche	Pferd	Resorzin, Kreolin, Lysol, Kreosot, Naphthalin, Salvarsan, Arsinosolvin.
Perniz. Anämie	Pferd	Chinin, Kollargol, Atoxyl, Natr. arsenicos., Salvarsan.
Hundestaupe	Hund	Jodtrichlorid, Ichthargan, Kresole, Salizylpräparate.
Wut	Alle	Sublimat, Silbernitrat, Karbol, Kollargol.
Morbus maculosus	Pferd	Kollargol, Ichthargan, Sublimat.
Bösartig. Katarrhalfieber	Rind	Kollargol, Protargol.
Gelenkrheumatismus	Pferd, Rind	Salizylpräparate, Salol, Salipyrin, Aspirin, Antipyrin, Atophan.

Krankheitserreger: Bakterien.

Krankheit	Tier	Medikament
Milzbrand	Pferd, Rind, Schwein	Sublimat, Karbol, Kresole, Kalomel, Kollargol, Salvarsan sowie alle übrigen Arsenpräp., Terpentinöl.
Rauschbrand	Wiederkäuer	Karbol, Lysol, Salizylsäure, Formalin.
Dysenteria neonator.	„	Salizylsäure, Kollargol.
Fohlenlähme	Fohlen	Kollargol, Ichthargan.
Druse	Pferde	Kollargol, Sublimat, Jodipin.
Tetanus	Alle	Karbol, Jodipin, Wasserstoffsuperoxyd, Tallianin, Arsinosolvin, Elektrargol.
Tuberkulose	Alle	Jodpräparate, Kresole, Salvarsan, Kupferpräparate, Methylenblau, Goldzyanverbindungen.
Aktinomykose	Rind	Jodpräparate, arsenige Säure.
Rotz	Equiden	Quecksilberpräparate, Salvarsan, Arsenverbindungen, Kresole, Karbol.
Abortus	Rind	Karbol.

[1]) Vgl. R. Ackeret, Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin. Dissert. aus dem Vet.-pathol. Institut Zürich 1916.



Krankheitserreger: Protozoen.

Krankheit:	Tier	Medikament
Piroplasmosen.	Rind, Pferd, Schaf, Hund	Chinin, Formalin, Kollargol, Karbol, Trypanrot, Trypanblau, Azofarbstoffe, Salvarsan, Arsenpräparate.
Trypanosomiasen: übliche Medikamente im allgemeinen:	—	Chinin, Sublimat, Jodpräparate, arsenige Säure, Parafuchsin, Methylviolett, Pyronin, Trypanrot, Trypanblau, Tryparosan, Trypanviolett, Atoxyl, Arrazetin, Arsenophenylglyzin, Salvarsan, Antimonpräparate, Arsenobenzol, Malachitgrün, Brillatgrün, Rurhdin, Safranin, Trypasafrol, tellurige und Tellursäure, Trixidin.
Nagana:	Pferd, Rind	Atoxyl, Arsenophenylglyzin, Trypanblau.
Surra:	Pferd, Rind	Atoxyl, Arsenophenylglyzin, arsenige Säure, Auripigment.
Dourine:	Pferd	Aspräparate in den verschiedensten Formen.
Spirochätosen, Hühnerspirillose:	Hühner	Atoxyl, atoxylsaures Quecksilber, Methylenblau, Pyrazolon, Salvarsan, Sozojodolnatrium.
Kaninchensyphilis:	Kaninchen	Neutralrot, Methylenblau.
Maligne Tumoren:	—	Selen- und Tellurpräparate, Eosinselen, Schwermetallpräparate, Cholinsalze, Aurum, Kalizyanatum.

Zusammenfassung und Schluß.

In der vorliegenden Arbeit ist die innere Desinfektion vom physiologischen Standpunkt aus betrachtet. Im Zentrum steht der Organismus, in dem die Desinfektion, die Abtötung von gewissen fremden Zellen, vorgenommen wird, sein Verhalten dem Desinfiziens gegenüber. Innere Desinfektion bedeutet Vergiftung der Parasiten vom Standpunkt des Klinikers, Vergiftung des Organismus vom Standpunkt des Physiologen. Es ist auf einige Vorgänge im Innern des chemotherapeutisch behandelten Organismus, auf Reaktionserscheinungen desselben aufmerksam gemacht, auf Prozesse, deren äußere Zeichen man gewöhnlich als Nebenwirkungen des inneren Desinfiziens bezeichnet.



Es ist dann versucht worden, den Mechanismus der Zelltötung, sowohl der Parasiten als der Körperzellen vom Standpunkt der physikalischen Chemie aus etwas zu beleuchten unter Benutzung der Erkenntnisse, die aus früheren Arbeiten auf dem Gebiete der Desinfektion in dem Veterinärpathologischen Institut Zürich, ausgeführt von Margadant, Krupski und W. Frei, hervorgegangen sind.

Dabei hat sich gezeigt, daß die Änderung des Standpunktes auch das Problem der Chemotherapie in neuem Lichte zeigt, und daß wir erst am Anfang dieser neuen, theoretisch interessanten und praktisch enorm wichtigen Wissenschaft stehen. Es ist zu erwarten, daß tieferes Eindringen in dieses Gebiet uns nicht nur allgemein physiologisch Neues, sondern auch wichtige Erkenntnisse mit Bezug auf die Abwehrvorrichtungen des Organismus und die Faktoren der Resistenz gegen Gifte überhaupt, gegen Bakteriengifte, also gegenüber Infektionskrankheiten im besonderen bringen wird.

Die Erkennung der bakteriellen Infektionskrankheiten mittels der Präzipitationsmethode.

Von

W. Pfeiler-Bromberg,
Vorsteher des Tierhygienischen Instituts,
stellvertretendem Leiter der Medizinaluntersuchungsstelle der Kgl. Regierung.

(Eingegangen am 15. Dezember 1915.)

(Fortsetzung aus dem 1. Heft.)

IV. Präzipitin.

1. Gewinnung.

Das **Präzipitinogen im eigentlichen Sinne**, d. h. in seiner Eigenschaft als Erzeuger des Präzipitins, hat im Kapitel „Präzipitinogen" eine Besprechung nicht erfahren. Alle Methoden, die dort angeführt worden sind, liefern Präzipitinogene, die für die Gewinnung von Präzipitin verwandt werden können. Doch wirken die nach diesen Methoden dargestellten Präzipitinogene nicht so stark als Präzipitinerzeuger wie die Bakterien selbst. Immerhin führt die Verwendung steriler Kulturfiltrate ebenso wie zur Gewinnung agglutinierender Sera (Typhus, Cholera — Widal, Levy und Bruns) auch zur Entstehung von Präzipitinen. Lediglich die Verfahren der Reindarstellung des Präzipitinogens können, wie an den betreffenden Stellen hervorgehoben worden ist, in dieser Beziehung versagen, doch braucht dies nicht der Fall zu sein.

Schütze[223] konnte so mit der von Brieger dargestellten Substanz aus Typhusbazillen bei Kaninchen ein Serum herstellen, das bis zu 1200 facher Verdünnung agglutinierte und in den Filtraten homologer Kulturen bei Brutschranktemperatur innerhalb von 30 Minuten ein deutliches Präzipitat lieferte. Auch die Präparate für die Anstellung von Allergiereaktionen sind für die Präzipitingewinnung geeignet. Nach Ruppel und Rickmann[210] kann man z. B. mit Hilfe des Kochschen Alttuberkulins Präzipitine für Tuberkelbazillenextrakte im Tierkörper erzeugen.



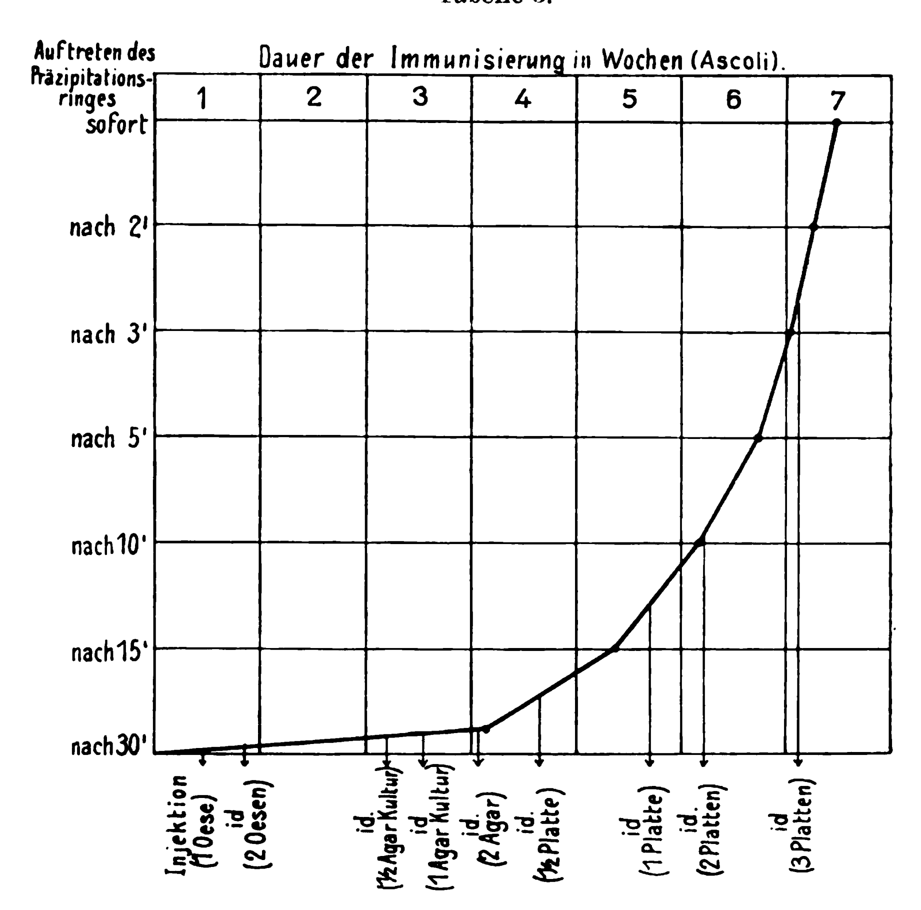
Allgemein gültige Gesetze lassen sich für die beste **Art der Gewinnung von Präzipitinen** nicht aufstellen. Wenn für die Herstellung eiweißpräzipitierender Sera sich nach Uhlenhuth am besten Kaninchen, nicht dagegen Meerschweinchen, Hunde und Hühner eignen, so gilt das für die bakteriellen Präzipitine nicht ohne weiteres. Denn auch andere **Tierarten** eignen sich für die Präzipitingewinnung vorzüglich. So scheinen das Pferd und noch mehr der Esel als Präzipitinbildner gut geeignet zu sein. Der Esel wiederum ist geeigneter als das Pferd, weil sein Serum weniger Normalpräzipitin als das der Pferde, das reich an diesen Stoffen ist, enthält. Für die Herstellung von präzipitierenden Seren mit Bakterien aus der Coli-Typhus-Gruppe verwendet man mit Vorteil neben den Kaninchen auch Ziegen. A. Ascoli[19], Markoff[154] sowie Schütz und Pfeiler[219] stellten an Kaninchen teils durch Injektion von Filtraten, Extrakten oder abgetöteten Kulturen präzipitierendes Milzbrandserum her. Schütz und Pfeiler sowie Ascoli fanden jedoch diese Sera im allgemeinen weniger wirksam und nicht so haltbar als mit lebenden Bazillen gewonnene. Ferner gelang die Produktion präzipitierender Antikörper nur bei wenigen Tieren, so daß sie die Verwendung anderer Tierarten, besonders des Esels, zur Herstellung dieses Serums empfohlen haben. Auch am Rind[219] ist präzipitierendes Milzbrandserum gewonnen worden, während sowohl bei den für Milzbrand hochempfänglichen Schafen und Ziegen als auch Hunden gutes präzipitierendes Milzbrandserum noch nicht gewonnen werden konnte[219, 154]. Wenn die Herstellung dieses Serums mit **abgetöteten Bazillen** nur schwer und selten gelingt, lassen sich Präzipitine mit durch Hitze oder auf anderem Wege abgetöteten Bakterien aus der Coli-Typhus-Gruppe sehr leicht herstellen[135], Pfeiler-Lentz[n].

Die Frage der **Empfänglichkeit der Tiere** für eine bestimmte Bakterienart ist ein Faktor, der bei der Immunisierung vor allem berücksichtigt werden muß. Kaninchen z. B. widerstehen bei der Immunisierung gegen den Milzbrand nur, wenn sie außerordentlich vorsichtig behandelt werden. v. Wassermann[267] sah viele Kaninchen bei Injektionen größerer Mengen toter Diphtheriebazillen marantisch werden und zugrunde gehen. Auch seine Diphtheriebazillen-Äthylen-Diaminextrakte wirkten toxisch. Die Tiere reagierten auf jede Einspritzung mit einer beträchtlichen



Verminderung des Körpergewichtes, Fieber usw. Besonders giftig war die Wirkung dieser toxinhaltigen Flüssigkeit auf Ziegen. Schafe sind mittelgradig oder hochvirulenten Milzbrandstämmen gegenüber auch bei vorsichtiger Immunisierung empfindlich. Man wählt mit Vorteil also Tiere, die eine nicht zu hohe Empfänglichkeit für die Krankheit, gegen die immunisiert werden soll, haben. Vorbedingung für das Gelingen der Gewinnung präzipitierender Sera ist es nicht, daß die Versuchstiere empfänglich für die Krankheit sind. So wird nach den Angaben von A. Ascoli[19] das Rotlaufpräzipitin in kurzer Zeit und ohne irgend welche Schwierigkeiten von Pferden, Eseln und Schafen gewonnen. Auch Drescher[68] und Declich[61] wiesen nach, daß die meisten im Handel käuflichen Rotlauf-Schutz- und Heilsera, die fast ausnahmslos an Pferden hergestellt werden, präzipitinhaltig sind.

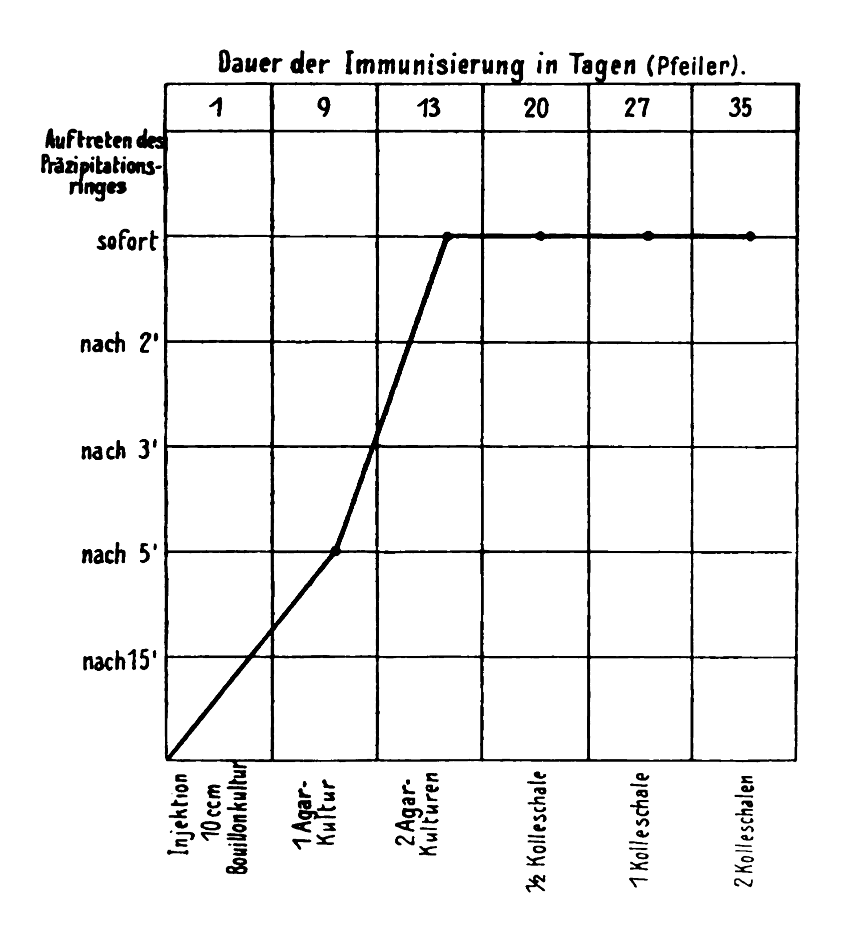
Tabelle 3.





Im allgemeinen wird angegeben, daß zur Erzielung präzipitinhaltiger Sera weit größere **Mengen von Bakterien** notwendig sind und auch eine längere Vorbehandlung der Versuchstiere als für die Gewinnung agglutinierender oder der Schutz- und Heilsera beansprucht wird. Hochwertige Milzbrandschutzsera enthalten oft keine Präzipitine. Erst wenn die Tiere weiter mit steigenden Dosen von Milzbrandbazillen behandelt werden, treten diese auf, jedoch durchaus nicht in allen Fällen. Der Gehalt an spezifischer präzipitierender Substanz steht überhaupt in keinem Verhältnis zu dem Schutzwert eines Serums, wie für das Milzbrand- und Rotlaufserum festgestellt worden ist[9, 219, 68, 61, 111]. Auch ist die Erzielung guter präzipitierender Sera durchaus nicht in allen Fällen auf die Verwendung großer Mengen von Bakterienkulturen

Tabelle 4.



zurückzuführen, wie aus der Gegenüberstellung einer Immunisierungskurve A. Ascolis und Pfeilers ersichtlich wird.

Die beiden Kurven beziehen sich auf die Immunisierung von Eseln, die mit abgeschwächten bzw. avirulenten Milzbrandbazillen behandelt wurden. In dem Ascolischen Versuch waren 7 Wochen für die Erzeugung eines tadellos präzipitierenden Serums notwendig, in dem Pfeilerschen 13 Tage (s. Tabelle 3 u. 4).

Daß weiterhin die alte Auffassung, wonach zur Erzeugung präzipitierender Sera eine längere Zeit **fortgesetzte Behandlung** erforderlich sei, nicht begründet ist, ergibt sich schon aus dem Umstande, daß man hochwertige Sera mittels des Fornetschen Schnellimmunisierungsverfahrens erhalten kann. Fornet und Müller[95] gehen dabei so vor, daß bei 65° abgetötete Bakterien Kaninchen am besten intraperitoneal, und zwar an drei aufeinander folgenden Tagen, in Mengen von 1/4, 1/2 und 1/1 Schrägagarkultur injiziert werden. Zeigen die Tiere am dritten Tage ein Nachlassen der Munterkeit, so wird von der letzten Injektion Abstand genommen. Auch mit zweimaliger Injektion von 1/2 und 1/1 Kultur oder noch größeren Kulturmengen sind gute Resultate erzielt worden. Es kann dem hinzugefügt werden, daß unter Umständen, wenn abgetötete Bakterien (Paratyphus und Gärtner) gespritzt werden, schon die einmalige Injektion einer entsprechend großen Menge von Bazillen ausreicht, um am zehnten Tage in dem Blute der Versuchstiere große Mengen von Präzipitinen entstehen zu lassen (Pfeiler[u]). Der für die Anstellung von Versuchen oft so lästig empfundene lange Zeitraum, den man mit der Immunisierung der Tiere hinzubringen hat (Intervalle von vier bis acht bis zehn Tagen), läßt sich so auf ein Minimum reduzieren.

Es wird allerdings behauptet, daß nach diesem schnellen Verfahren immunisierte Tiere Sera liefern, deren Titer zwar hoch genug ist, aber rasch zurückgehen soll. Für präzipitierende Sera gegen Bakterien der Coli-Typhus-Gruppe konnte Pfeiler[u] dies nicht beobachten. Gewisse Beobachtungen von Schütz und Pfeiler[219] an präzipitierenden Milzbrandseren sprechen jedoch für die Richtigkeit einer solchen Annahme, die auch Drescher[68] teilt. Doch auch bei Antiseren, die nicht auf dem Wege der Schnellimmunisierung gewonnen worden sind, wird gelegentlich und aus unbekannten Gründen ein mehr oder



weniger rasches Zurückgehen im Titer beobachtet. Rothacker[209] berichtet z. B. von einem Mischserum gegen Paratyphus B und Gärtnerinfektion, daß es bei Aufbewahrung im Eisschrank binnen 14 Tagen sein Präzipitationsvermögen verloren habe.

Zweifellos spielt bei allen diesen Verhältnissen der **individuelle Faktor** (Veranlagung des Immuntieres) eine große Rolle. Es ist bekannt, daß bei der Immunisierung mit dem gleichen Material immer eine Anzahl von Individuen für die Serumbereitung ausgeschieden werden muß. Daß solche Tiere aber nicht von vornherein ungeeignet sind, ist neuerdings bewiesen worden. So konnten Schütz und Pfeiler[219] bei der Immunisierung eines Esels gegen Milzbrand mit einem Stamme C von mittlerer Virulenz kein hochwirksames präzipitierendes Serum erhalten; der gleiche Esel lieferte jedoch, als er mit einem anderen Stamme, V, und zwar der halben Dosis gegenüber der früher verwendeten, behandelt wurde, alsbald ein wirksames Serum. Das gleiche stellte Drescher[188] für ein Pferd bei der Milzbrandimmunisierung fest. Es entscheidet also in gewissen Fällen nicht allein der individuelle Faktor über die Bildung des Präzipitins, sondern es bedarf noch einer für dieses Individuum besonders passenden Bazillenkultur, damit die Bildung der präzipitierenden Substanzen angeregt wird. Daß der Anstoß hierzu nicht etwa von der Kultur allein ausging, war für die erwähnten Fälle erwiesen; denn sie hatte bei anderen Tieren nicht die Produktion von Präzipitinen ausgelöst.

Der Kultur können auch, wie aus einem anderen Versuch derselben Autoren hervorgeht, **die präzipitinogenen Eigenschaften angezüchtet** bzw., besser ausgedrückt, die Kultur unter Bedingungen gehalten werden, wo sie für die Präzipitinerzeugung geeigneter wird. Eine Eselstute wurde mit einem schwach virulenten Milzbrandstamm 7 mehrere Wochen lang behandelt; es wurde ein für Organextrakte nur schwach wirksames Präzipitin gebildet. Der Stamm, der schon auf gewöhnlichem Agar eine geringe Neigung zur Kapselbildung zeigte, wurde nunmehr in Kolleschalen gezüchtet, über deren Agar 8 ccm sterilen Pferdeserums gegossen worden waren. Die Bazillen waren nach der Bebrütung in der Mehrzahl mit Kapseln versehen. Mit diesem kapselhaltigen Präzipitinogen gespritzt, gab das Tier nach kurzer Zeit ein äußerst schnell und kräftig präzipitierendes Serum[219]. Die gleiche Beob-



achtung konnte Drescher[188] an einem virulenten ungekapselten und einem avirulenten kapselbildenden Stamme machen.

Die Frage, welche **Applikationsart** die geeignetste für die Einverleibung des Präzipitinogens ist, ist nicht allgemein zu beantworten. Die Impfung kann intravenös, intraperitoneal oder subkutan erfolgen. v. Eisler[73] hält letztere für die schonendste, zumal Infiltrationen und Abszesse bei sterilem Vorgehen nicht zu befürchten seien. Demgegenüber muß aber betont werden, daß bei der subkutanen Applikation sehr großer Bakterienmengen außerordentlich leicht schmerzhafte Infiltrate an der Impfstelle entstehen. Die intraperitoneale Injektion ist bei kleinen Versuchstieren genau so gut durchzuführen und unter dem letztgenannten Gesichtspunkte vorzuziehen. Bei größeren Versuchstieren, wie Pferden, Eseln, Schafen, ist es jedenfalls nicht empfehlenswert, mehr als eine Schale Kultur subkutan zu verabreichen. Pferde und Esel neigen außerdem, im Gegensatz zu Schafen und Rindern, sehr zu Streptokokkeneiterungen, Infektionen, die bei der Einverleibung größerer Kulturmengen trotz der Verwendung steriler Gefäße usw. nicht immer zu vermeiden sind. Der fieberhafte Zustand der Tiere sowie die örtliche Erkrankung geben dann oft unnötig zu Besorgnissen Veranlassung. An der Höhe des Fiebers und dem sonstigen Verhalten des Impflings läßt sich in der Regel entscheiden, daß es sich lediglich um einen durch pyogene Bakterien verursachten Prozeß handelt. Bei der Eröffnung der Abszesse sind fast immer Reinkulturen von Streptokokken, niemals die injizierten Erreger vorgefunden worden.

Hervorragend scheint sich die **intravenöse Behandlung** für die Erzeugung präzipitierender Sera zu bewähren. Schütz und Pfeiler[219] erzielten zwar auch bei subkutaner Anwendung von Milzbrandkulturen präzipitierende Sera, doch bewährte sich ihnen die intravenöse Injektion bei weitem besser; vor allem führte sie in einem größeren Prozentsatze zu dem gewünschten Erfolge. Sobernheim (mündliche Mitteilung) ist sogar der Ansicht, daß die subkutane Behandlungsmethode für die Erzeugung präzipitierender Sera nicht so günstig ist als die intravenöse.

Für die intravenöse Behandlung dürfen, das ist die Hauptsache, und dann sind die Kulturen in der Regel ohne jede Gefahr für das Leben der Versuchstiere selbst in sehr großen Mengen zu applizieren, nur **Bakterienaufschwemmungen** in feinster Emul-



sion verwendet werden. Ein Teil der Erscheinungen, die bei der intravenösen Immunisierung auftreten und die von einzelnen Autoren als anaphylaktische gedeutet worden sind, ist lediglich auf Gefäßembolie lebenswichtiger nervöser Zentren zurückzuführen. Namentlich Bakterienarten, die die Neigung haben, unter Bildung kleiner Häufchen zu wachsen, müssen in dieser Beziehung besonders sorgfältig behandelt werden. Das Material ist, wenn es aus Bouillonkulturen stammt, die im übrigen wegen ihrer schlechten Dosierbarkeit für die Immunisierung nicht so geeignet sind als Agarkulturen, gut durch Schütteln usw. zu emulsionieren. Feste Nährböden müssen von vornherein präpariert werden. So sollen recht feuchte Nährböden gebraucht werden. Auf trockenem Agar gewachsene Keime schwemmen sich oft nur unter Häufchenbildung ab. Diese Häufchen zu zerkleinern, ist bei Massenkulturen nicht leicht. Es ist daher zu empfehlen, den Schalennährböden vor der Aussaat soviel sterile Kochsalzlösung oder besser Bouillon zuzuführen, daß die Oberfläche des Agars eben von der Flüssigkeit bedeckt wird. Auf solchem Agar gewachsene Kulturen lassen sich leichter als andere und ohne Häufchenbildung abschwemmen, besonders wenn Stämme für die Immunisierung benutzt werden, die eine Neigung zum schleimigen Wachstum zeigen[219].

Das Abschwemmen der Kulturen soll nicht ohne weiteres geschehen, vielmehr erst vorbereitet werden. Zu diesem Zweck werden die Kulturen mit etwas Kochsalzlösung übergossen und eine Viertelstunde stehen gelassen. Der Kulturbelag erweicht dabei und hebt sich besser ab. Die von den Nährböden losgelösten Kulturbeläge werden ohne Filtration[1]) durch einen Trichter in große Pulverflaschen übergeführt, deren Boden bis zur Höhe von etwa 3 cm mit Glasperlen bedeckt ist. Die ziemlich konzentrierte Bakterienmasse wird nunmehr mit einer größeren Menge Kochsalzlösung verdünnt. Dann werden die Flaschen mit einem eingeschliffenen Glasstöpsel verschlossen und die Inhaltsmassen einige Minuten kräftig geschüttelt. Die Flaschen bleiben hierauf etwa eine halbe Stunde ruhig stehen. Während dieser Zeit setzen sich alle gröberen Partikel ab und bleiben zwischen den Glasperlen liegen. Wird der Inhalt der Pulverflasche nach dieser Zeit vorsichtig abgegossen oder noch besser abgehebert, so erhält man eine nunmehr gleichmäßige Emulsion, deren intravenöse Injektion die Tiere vertragen.

[1]) Von einer Filtration durch Filtrierpapier zwecks Herstellung einer gleichmäßigen Emulsion ist abzusehen, weil dabei oft infolge der engen Poren dieser Filter ein großer Verlust an Keimen eintritt. Haarsiebe wiederum filtrieren zu grob. Am geeignetsten für die Filtration erweist sich Leinewand aus wiederholt gewaschenem alten Linnen.



Will man größere Mengen infektiösen Materials der Zentrifuge anvertrauen, so kann man die gröbere Partikel enthaltende Injektionsflüssigkeit auch kurze Zeit und bei geringer Tourenzahl ausschleudern.

Die **intravenöse Injektion** erfolgt, da größere Einläufe stets langsam vorzunehmen sind und Unterbrechungen oft auch wegen der Unruhe der Tiere notwendig werden, am besten nicht mit der Spritze. Man bedient sich zweckmäßig eines etwa 300 ccm fassenden Glasgefäßes mit Meßskala, das unten in eine Glasolive zum Überstreifen eines Gummischlauches endet. Dieser, ziemlich lang bemessen, trägt an seinem unteren Ende eine kurze, in der Mitte bauchig erweiterte Glasröhre, die bestimmt ist für die Verbindung mit einem zweiten Schlauche, an dessen oberem Ende die Olive der Aderlaßhohlnadel sitzt. Beide Schläuche können durch Schraubklemmen verschlossen werden. Das Glasgefäß wird vor Beginn des Einlaufes mit steriler Kochsalzlösung gefüllt und die an dem ersten Schlauche befindliche Klemme erst geschlossen, wenn die Flüssigkeit abläuft, Luft mithin im Schlauche nicht mehr vorhanden ist.

Darauf wird die mit dem zweiten Schlauche versehene Aderlaßhohlnadel bei geöffneter Klemme in die Vene eingeführt und, wenn das Blut in vollem Strahle aus ihr fließt, das Glasverbindungsstück des ersten Schlauches auf das herunterhängende, mit Blut gefüllte, luftfreie Ende des zweiten geschoben und nunmehr die an dem ersten Schlauche befindliche Klemme geöffnet. Das höher als die Injektionsstelle gehaltene Gefäß läßt nun die Kochsalzlösung in die Vene übertreten. Jetzt wird die gleichmäßig emulsionierte Kulturmasse allmählich in das Einlaufgefäß gegossen und eventuell noch durch weiteren Zusatz von Kochsalzlösung verdünnt. Wird eine Unterbrechung des Stromes im Schlauche notwendig, so geschieht dies durch Kompression mit dem Finger.

Nach Schluß der Infusion wird die an dem zweiten Schlauche dicht unter der Injektionsnadel sitzende Klemme zugezogen und nunmehr die Nadel entfernt, die Impfstelle einen Augenblick komprimiert und alsdann mit einem Desinfektionsmittel sorgfältig gereinigt[219].

Die **Auswahl der Versuchstiere** innerhalb einer Spezies hat nach bestimmten Gesichtspunkten zu erfolgen. Für intravenöse Injektionen wähle man nur solche Kaninchen aus, die große Ohren mit gut entwickelten Venen besitzen. Man überzeuge sich, auch bei anderen Tierarten, durch einen Aderlaß vor Beginn der Behandlung, daß im Serum keine Normalpräzipitine (siehe dort) vorhanden sind. Das Serum ist, zu einem Teil konserviert, im Eisschrank für spätere Untersuchungen aufzubewahren.

Eine Methode zur Vorausbestimmung der Frage, ob Versuchstiere sich zur Präzipitingewinnung eignen werden, besitzen wir nicht. Es ist zwar versucht worden, auf den Umstand hin, daß bei mehreren Versuchstieren nach einmaliger Spritzung mit toten Bakterien Präzipitinbildung am fünften Tage auftrat,



ein solches Verfahren zu gründen. Dies ist jedoch nicht möglich. Denn Tiere, die tatsächlich bei einer einmaligen Injektion großer Mengen toter Bakterien geringgradig reagieren, sind oft, wie die praktischen Erfahrungen lehren, nicht imstande, höherwertige präzipitierende Sera zu liefern[219].

4 bis 10 bis 12 oder 14 Tage nach den Injektionen, die man für entscheidend hält, erfolgt eine Probe-**Blutentnahme.** Ist das Serum hochwertig genug, so wird ein größerer Aderlaß vorgenommen. Die bei den einzelnen Untersuchungen ermittelten Titerwerte werden tabellen-, noch besser kurvenmäßig, festgelegt unter Einzeichnung der Ausgangswerte. Ebenso ist der Rückgang der Präzipitinkurve zu skizzieren. Es soll vorteilhaft sein, die Serumtiere vor dem Aderlaß längere Zeit, etwa 18 bis 24 Stunden, hungern zu lassen. „Hungersera" sollen die störende Opaleszenz, durch die einzelne Sera gelegentlich ausgezeichnet sind, nicht besitzen.

Sehr wesentlich ist, daß das Serum nicht hämolytisch ist. Solche Sera geben, mit andersartigen Flüssigkeiten überschichtet, stets deutliche Ringbildung. Die präzipitierenden Sera müssen deshalb möglichst bald nach dem Auspressen aus dem Blutkuchen abgefüllt werden.

Auftreten und Verschwinden des Präzipitins im Organismus.

Angaben über das **erste Auftreten** der Präzipitine auf Grund exakter Prüfungen verdanken wir Gaethgens[99]. Anläßlich seiner Untersuchungen über die Identität zwischen Agglutinogen und Präzipitinogen bzw. Agglutinin und Präzipitin ermittelte er, daß in dem Blutserum eines Tieres, welchem lebende Typhusbazillen intravenös injiziert worden waren, die Präzipitine bereits 24 Stunden nach der Impfung, die Agglutinine dagegen erst nach zwei Tagen nachweisbar waren. Die wenigen vorliegenden Erfahrungen anderer Autoren gehen in Übereinstimmung mit den Beobachtungen, die bei der Gewinnung der Eiweißpräzipitine gesammelt worden sind, dahin, daß die Präzipitine in deutlich nachweisbarer Menge erst später in Erscheinung treten, selbst wenn die intravenöse Infektion mit lebenden Erregern bei für diese natürlich empfänglichen Tierarten gesetzt wird. Schütz



und Pfeiler[219] sahen bei zwei Eseln, denen große Massen toter Milzbrandbazillen eingespritzt worden waren, am fünften Tage Präzipitinbildung einsetzen. Die von diesen Autoren bei der Immunisierung mit lebenden Milzbrandbazillen gemachten Erfahrungen stimmen hiermit gut überein. Pfeiler[179] fand weiter die Präzipitinreaktion (Schichtprobe) bei zwei mit Rotz infizierten Versuchspferden einmal am vierten, das andere Mal am fünften Tage nach der Infektion positiv. Gleiche Beobachtungen, namentlich in dem Sinne, daß die Präzipitine diejenigen Antikörper seien, die in der Regel vor den anderen auftreten, konnte er auch an den Seren natürlich rotzkranker Pferde machen. Müller, Gaethgens und Aoki[165] fanden im Gegensatz dazu ein Anschwellen des Präzipitingehaltes bei einem rotzkranken Pferde erst am zwölften Tage nach der Infektion. Derselbe Müller sah Präzipitine bei rotzigen Meerschweinchen am vierten Tage, bei rotzigen Kaninchen in sehr spärlicher Menge vom zehnten bis siebzehnten Tage und in größerer Menge erst zwischen dem 17. und 26. Tage in Erscheinung treten[164].

Anläßlich dieser Untersuchungen beobachtete Müller auch das Auftreten von **Doppelringen** bei Kontakt des Serums eines frisch infizierten rotzkranken Pferdes mit Rotzbazillenextrakt. Die gleich feinen Ringe waren nach etwa 15 Minuten langem Kontakt zu beobachten und hielten sich etwa 30 bis 40 Minuten lang, worauf sich die 1/2 mm breite, blaue Zwischenzone langsam trübte. Er glaubte daraus schließen zu können, daß Sera, die dieses Phänomen zeigen, von Tieren stammen, die frisch infiziert sind, eine Auffassung, die nicht anerkant werden kann und die Müller auch auf Grund von in Gemeinschaft mit Gaethgens und Aoki[165] ausgeführten Untersuchungen aufgegeben hat. Denn die genannten Autoren erklären die früher von Müller gezogene Schlußfolgerung mit Rücksicht auf das Verhalten eines ihrer Versuchspferde für nur bedingungsweise zulässig. Eine Abbildung bei Mohler[162] läßt in Übereinstimmung hiermit einen Doppelring am Serum eines chronisch rotzkranken Pferdes erkennen. Die Sera gesunder Pferde zeigen nach den Untersuchungen Pfeilers übrigens zuweilen auch das Doppelringphänomen.

Nach v. Eisler[73] soll der **Präzipitingehalt** des Serums zwischen dem achten bis zehnten Tage nach der entscheidenden Spritzung am **höchsten** sein. Für das Rotzpräzipitin ist fest-

gestellt worden, daß es am sechsten Tage nach der Infektion in der größten Menge vorhanden war; es scheint aber bei infizierten Individuen längere Zeit im Blute zu kreisen bzw. von neuem gebildet zu werden. Damit ist die Möglichkeit gegeben, auch die Diagnose chronischer Infektionskrankheiten auf den Nachweis des Präzipitins zu gründen, wenn auch nicht verkannt werden darf, daß viele Beobachtungen vorliegen, wonach das Präzipitin in solchen Fällen nicht mehr nachweisbar ist (Pfeiler). Bei künstlich hochgetriebenen Tieren kann der Präzipitintiter jedenfalls längere Zeit auf der alten Höhe bleiben. Es scheint, als ob der **Rückgang** im Titer innerhalb des Körpers bei lange und intensiv vorbehandelten Tieren langsamer vor sich geht als bei kürzere Zeit immunisierten. Das Serum eines gegen den Milzbrand immunisierten Esels wies nach den Versuchen von Schütz und Pfeiler[219] sieben Wochen nach der ersten Immunisierungsperiode Präzipitine nicht mehr auf, während es vier Monate später nach dem abermaligen Hochtreiben noch präzipitierendes Vermögen, allerdings in geringem Grade, besaß.

Tabelle 5.

Injektion	Injektionsmenge	Blutuntersuchung	Titer
		15. 10.	1 : 100
30. 10. 1912.	4 Kolleschalen Milzbrandstamm V. av., intravenös.	30. 10. vor der Injektion	1 : 100
		10 Minuten nach der Injektion	1 : 100
		20 „ „ „ „	1 : 100
		60 „ „ „ „	1 : 100
		31. 10.	1 : 100
		5. 11.	1 : 100
		11. 11.	1 : 100
		16. 11.	1 : 100
		7. 12.	1 : 80
		10. 12.	1 : 40

Eine exakte Wertbemessung ein- und desselben Serums zu verschiedenen Zeitpunkten haben Pfeiler und Drescher[188] vorgenommen. Bei einem Tiere, dessen Serum vor der letzten Injektion bereits den Titer 1 : 100 hatte, wurde etwa vier Wochen später noch dieselbe Präzipitinmenge ermittelt. Nach weiteren drei Wochen war der Titer 1 : 40 (siehe Tabelle 5).



Eine andere Beobachtung, die bei den gleichen Versuchen gemacht worden ist, verdient unter dem praktisch wichtigen Gesichtspunkte, ob man bei Tieren, die bereits hochwertiges Serum liefern, einen Aderlaß zum Zweck der Serumgewinnung alsbald nach der wiederholten Spritzung machen könne, Beachtung. Diese Beobachtung steht in gewissen Beziehungen zu dem, was in der Immunitätsforschung als die **„negative Phase“** Wrights bezeichnet wird. Für das Milzbrandpräzipitin muß das Sinken des Serumtiters, wie durch die Tabelle 5 gezeigt wird, nach erneuter Injektion großer Mengen von Präzipitinogen jedenfalls nicht unbedingt eintreten. Die „negative Phase“ ist also für das Präzipitin nicht immer zu beobachten.

Sowohl 10, 20 als auch 60 Minuten nach der erneuten, der voraufgegangenen an Stärke gleichen Injektion, sowie am folgenden und sechszehn Tage später ist der Serumtiter der gleiche. In Übereinstimmung damit steht die früher von Pfeiler[219] empirisch beobachtete Tatsache, daß Sera unmittelbar nach der Verabfolgung neuer und bedeutender Antigenmengen in der gleichen Stärke präzipitierend wirkten wie vor der Injektion. Alsbald nachher entnommene Sera haben, wenn sie sorgfältig konserviert wurden, ihren Titer lange Zeit behalten (Pfeiler).

Im Gegensatz dazu steht eine Mitteilung, wonach Buchal[43] bei zwei Pferden, die mit den Erregern des Ferkeltyphus vorbehandelt worden waren, eine Abnahme der präzipitierenden sowohl als der komplementablenkenden und agglutinierenden Substanzen bei erneuten Injektionen auftreten sah. Beide Pferde waren nach einer maximalen Präzipitinproduktion, die nach der Verabfolgung von 30 ccm Bouillonkultur erfolgte, nicht mehr imstande, die frühere Präzipitinmenge zu bilden. Auch A. Ascoli[9] hat ebenso wie andere beobachtet, daß Tiere, deren Serum einen bestimmten Präzipitingehalt erreicht hatte, bei Weiterbehandlung mit größeren Antigenmengen eine Steigerung des Präzipitintiters nicht erkennen ließen, im Gegenteil, daß dieser rasch zurückging.

Außer im Blute sind die Bakterien-Präzipitine noch von mehreren Autoren in **anderen Körperflüssigkeiten** gesucht worden. Speer und Becht[289] impften Hunde und Katzen aktiv gegen Typhus und Cholera. Sie fanden in der Herzbeutelflüssigkeit bzw. im humor aquacus von einigen der immunisierten Tiere



Präzipitine, bei den anderen ebenso wie bei normalen Tieren aber nicht. Bei gleichen Versuchen an Kaninchen konnte Manouélian[152] neben agglutinierenden und ablenkenden Stoffen auch Präzipitine im vorderen Kammerwasser nachweisen. Wenn diese Antikörper im Blutserum in einer Menge von 5000 vorhanden waren, stellte sich das Verhältnis desselben im Kammerwasser dazu wie 5000 : 1. Es muß bei einem solchen Befunde aber zweifelhaft bleiben, ob es sich um echte Präzipitine im Kammerwasser gehandelt hat. Livierato und Crossonini[146] konnten nur in zwei Fällen bei der Prüfung von 20 tuberkulösen Exsudaten, die aus den serösen Höhlen stammten, Präzipitine feststellen. Nach Angaben dieser Autoren hat Romanelli das gleiche bei 7 Fällen 2mal beobachtet. Weiter sah Pacchioni[175] im Peritonealtranssudat von mit Diphtheriebazillen infizierten Meerschweinchen Präzipitine auftreten. Endlich hat Borchert[37a] die gleiche Frage in ausgiebiger Weise für die Rotzpräzipitine bearbeitet. In der Herzbeutelflüssigkeit von 20 rotzkranken Pferden ermittelte er beträchtliche Mengen von Präzipitin; denn in 8 Fällen war die Reaktion noch bei Anwendung der 5fachen, in zwei Fällen sogar der 10fachen Extraktverdünnung positiv. Dreimal verlief die Reaktion negativ. In 24 Fällen fand er bei der Untersuchung der Bauchhöhlenflüssigkeit rotzkranker Pferde 18mal Präzipitine, zum Teil in größerer Menge, 6mal keine Präzipitine. Die Flüssigkeit zwischen den Brustfellsäcken wurde 5mal geprüft. Die Reaktion war einmal stark (Extraktverdünnung 1 : 50), 2mal deutlich, einmal zweifelhaft und einmal negativ. Die Gelenkflüssigkeit enthielt bei 19 rotzkranken Pferden 12mal Präzipitin. In sieben anderen Fällen waren die Ergebnisse zweifelhaft, bzw. nicht verwertbar. Die Herzbeutel-, Bauchhöhlen- und Gelenkflüssigkeiten einer größeren Zahl nicht rotzkranker Pferde enthielten Präzipitine in keinem Falle.

2. Konservierung und Haltbarkeit der präzipitierenden Sera.

Meist wird die Auffassung vertreten, daß präzipitierende Sera am besten einer Konservierung nicht unterworfen würden, da ihre Wirkung hierdurch gemindert würde. Ob dies für die präzipitierenden Eiweißsera zutrifft, soll an dieser Stelle nicht erörtert werden. Tatsache ist, daß die Mehrzahl der präzipitierenden Sera im sterilen Zustande, d. h. gewöhnlich nach Filtration durch Kerzen, abgefüllt wird.



Was die präzipitierenden Bakterien-Sera anlangt, so kann als sicher feststehend angesehen werden, daß sie eine Konservierung vorzüglich vertragen. So haben z. B. Ruppel und Rickmann[210] festgestellt, daß das Präzipitin im Tuberkuloseimmunserum durch Zusatz von 5prozentiger Karbolsäure nicht geschädigt wird. Die Widerstandsfähigkeit des Bakterienpräzipitins gegenüber gewissen Einflüssen, wie dem der Fäulnis, macht es auch von vornherein unwahrscheinlich, daß dasselbe durch schädigende Momente wesentlich beeinflußt werden könnte. Das Präzipitin verhält sich in dieser Beziehung nicht viel anders als das Agglutinin, von dem wir seit den Untersuchungen von Widal und Sicard wissen, daß es selbst durch reichliches Bakterienwachstum und langandauernde Fäulnisprozesse in seiner Wirksamkeit nicht beeinträchtigt wird. Schütz und Pfeiler[219] stellten denn auch für das Milzbrandpräzipitin fest, daß es trotz hochgradigster Zersetzung (Geruch nach faulen Eiern!) nach der Klärung noch deutlich präzipitierende Eingenschaften hatte. Schimmelpilze, im nicht konservierten Serum angesiedelt, beeinflussen die Wirkung nicht auf das geringste. Die gleiche Resistenz gegenüber der Fäulnis hat Granucci[105, 106] an Serumproben festgestellt, die 7 bis 15 Tage in einem warmen Raume gehalten worden waren.

Aus praktischen Gründen ist es aber wünschenswert, daß die Sera sich in einem Zustande befinden, der die Entwicklung von Bakterien verhindert, weil dadurch Trübungen im Serum hervorgerufen werden können, die unter allen Umständen zu vermeiden sind. Denn nur ein absolut klares Serum kann Anspruch darauf machen, für Präzipitationszwecke Verwendung zu finden.

Es dürfte nicht notwendig und auch nicht ratsam sein, die Sera zu diesem Ende durch Filtration keimfrei zu machen. Durch sterile Kerzen filtriertes Serum enthält zwar bei Beginn der Filtration noch die gleiche Menge präzipitierender Substanzen wie vorher. Ist aber ein größerer Teil des Serums durch die Kerzen hindurchgegangen, so macht sich eine, wenn auch nur geringe, **Abnahme des Präzipitingehaltes** bemerkbar.[219]

Für die Haltbarmachung des präzipitierenden Serums, die auf jeden Fall zu empfehlen ist, eignet sich die alte Konservierungsmethode mit 0,5 % Phenol ausgezeichnet.[219] Es ist in 5 %iger wässeriger Lösung anzuwenden und zu je neun Teilen des sauber



gewonnenen Serums ein Teil der Konservierungsflüssigkeit tropfenweise unter ständigem Schütteln zuzusetzen. Befolgt man diese Vorsicht nicht, so treten leicht und bald starke Ausfällungen im Serum auf, die, wenn sie auch durch Zentrifugieren zu beseitigen sind, dennoch die Brauchbarkeit (Titerrückgang!) herabsetzen.

Im steril gewonnenen, ebenso wie im konservierten Serum setzt sich nach einiger Zeit ein geringer Bodensatz ab, der in der Wärme teilweise löslich ist. Die gleiche Erscheinung hat man bei sterilen Antieiweißseris beobachtet und sie darauf zurückgeführt, daß in den Seren eine **„Autopräzipitation“** infolge der Verbindung der präzipitierenden Substanzen mit dem gleichfalls im Serum noch befindlichen, gelösten und tatsächlich auch nachzuweisenden Antigen stattgefunden haben sollte. Man hat aus diesem Grunde empfohlen, die Entnahme der präzipitierenden Antieiweißsera erst verhältnismäßig spät nach der letzten Injektion (etwa 14 Tage) vorzunehmen, weil dann alles Antigen resorbiert, die präzipitierenden Substanzen aber in größter Menge vorhanden wären und eine Autopräzipitation nicht mehr stattfinden könne.

Vorausgesetzt, daß eine solche Annahme richtig wäre, so trifft sie für die Bakterienpräzipitine nicht zu. Denn erstens beobachtet man die gleiche Erscheinung an dem den Tieren vor Beginn der Immunisierung entnommenen, nicht präzipitinhaltigen Serum. Außerdem ist, wie geschildert worden ist, das Antigen sehr bald nach der Einspritzung in die Blutbahn aus dem Blute der Immuntiere verschwunden. Das Antigen kann daher unmöglich in dem später entnommenen Blutserum eine Präzipitation verursachen. Weiterhin müßten solche Sera, wenn tatsächlich eine Autopräzipitation statthätte, eine Abnahme des Gehaltes an präzipitierenden Substanzen erkennen lassen. Das Verfahren der Titerbestimmung der Sera ermöglicht es aber, den Beweis dafür zu erbringen, daß in der angegebenen Weise konservierte und auf Eis aufbewahrte Sera innerhalb der Zeit von Monaten eine nennenswerte Abnahme der ursprünglich vorhandenen Präzipitierungseinheiten nicht erfahren haben.

Beim Versand würde der genannte **Bodensatz** die Verwendbarkeit der Sera allerdings wesentlich beeinflussen, sodaß das Serum vor dem Gebrauch erst wieder absetzen oder zentrifugiert werden müßte. Deshalb sind einmal mechanisch geklärte Sera vorsichtig in andere sterile Flaschen mittels Hebers umzufüllen.



Es scheint nicht ratsam zu sein, Sera, die nach dem Zusatz des Konservierungsmittels und der nachfolgenden Aufbewahrung auf Eis eine starke Ausfällung zeigen, zum Zwecke der Klärung scharf zu zentrifugieren; denn es konnte beobachtet werden, daß so behandelte Sera sich nachträglich wiederum stark trübten, während Sera, bei denen die Klärung im Eisschranke rein physikalisch, das heißt nach dem Gesetz der Schwere erfolgte, diese Erscheinung nicht mehr zeigten. Eine wesentliche Ausfällung findet bei einem so behandelten, abgefüllten, „reifen“ Serum in der Regel nicht mehr statt (Pfeiler).

Selbstverständlich können statt des Phenols auch andere Konservierungsmittel Verwendung finden. So empfiehlt Fornet[92] zur Konservierung des Typhuspräzipitins einen Zusatz von Formalin im Verhältnis von 1 : 5000.

Wird das präzipitinhaltige Serum, das **lichtempfindlich** ist, im kühlen, dunklen Raum aufbewahrt, so bleibt es Monate, ja Jahre wirksam, wie vergleichende Titerbestimmungen erkennen lassen.

Es ist ferner empfohlen worden, die präzipitierenden Sera ebenso wie andere Sera zum Zwecke der Konservierung zu **trocknen** und zwar bei Temperaturen, die es im flüssigen Zustande nicht schädigen. Im allgemeinen werden dabei Temperaturen von nicht mehr als Blutwärme angewandt, doch kann man diese Temperaturen unbedenklich bis auf 45° erhöhen. Der einfachste Vorgang ist der, das Serum in flachen Schalen anzutrocknen (Zeit etwa 24 Stunden). Rascher verläuft der Prozeß im Vakuum oder Heim-Faustschen Exsikkator, wobei ein vollkommen trockenes Pulver entsteht. Für präzipitierende Sera ist indessen nach eigenen Erfahrungen diese Art des Eintrocknens unbrauchbar, weil sie im Gegensatz zu den antitoxischen und antibakteriellen nach der Lösung vollkommene Klarheit zeigen müssen. Aus 40 ccm flüssigem Serum sind etwa 2,0 g eines vollkommen trockenen, leicht brüchigen, etwas kristallinisch durchscheinenden Pulvers zu erhalten. Löst man dieses in Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung — die Menge des Lösungsmittels entspräche dem des Ausgangsmaterials —, dann entsteht eine trübe, braungrünlich schimmernde Flüssigkeit, die auf keine Art absolut zu klären, mithin für Präzipitationszwecke unbrauchbar ist. Die filtrierte Flüssigkeit hatte das Aussehen von Seren, die bei 62° koaguliert waren[188].



Bessere Ergebnisse werden erzielt, wenn die Sera auf Filtrierpapier angetrocknet werden. Hierfür wird eigens stark aufsaugungsfähiges Papier (Trockenpapier Nr. 600 von Schleicher und Schüll), das mittels einer Pipette möglichst gleichmäßig mit Serum betropft wird, verwandt. Das Serum läßt man vollständig antrocknen oder bringt es zur Beschleunigung des Prozesses in den Exsikkator und wiederholt die Prozedur des Befeuchtens so lange, als das Papier überhaupt noch aufnahmefähig ist. Ein Blatt von der Größe der Bodenfläche einer Petrischale nimmt so gut 8 ccm Serum auf. Um das getrocknete Serum gebrauchsfertig zu machen, wird das zerkleinerte Papier in einem Zentrifugenröhrchen mit destilliertem Wasser, Brunnenwasser oder physiologischer Kochsalzlösung längere Zeit aufgeweicht — die Menge des Lösungsmittels muß der des Ausgangsmaterials entsprechen —, durch Kneten mit einem Glasstabe ausgepreßt und bis zur völligen Klärung zentrifugiert. Es reicht jedoch auch aus, wenn das Serumpapier, mit der Extraktionsflüssigkeit überschichtet, durch längeres Stehenlassen zur Klärung gebracht wird.[188]

Außer auf Papier kann das Serum auch an Zuckerstückchen, Gipsstäbchen und Brot getrocknet werden. Im allgemeinen nehmen diese nur verhältnismäßig wenig Serum auf. In einem Zuckerstückchen von der gewöhnlichen Größe sind so nur 0,5 ccm Serum, an Gipsstäbchen von 5 cm Länge und 0,5 cm Durchmesser nur 2 ccm Serum zur Aufsaugung zu bringen. Um daraus das Serum gebrauchsfertig zu erhalten, muß man viel größere Mengen des Lösungsmittels zusetzen, als dem Ausgangsmaterial entspricht; denn $^1/_2$ ccm destillierten Wassers bringt beispielsweise ein Zuckerstückchen nicht zur Lösung, die Gipsstäbchen dagegen saugen 2 ccm Wasser restlos auf. Setzt man aber soviel vom Lösungsmittel zu, als zur Extraktion des Serums wirklich nötig ist, dann werden die Präzipitine derart verdünnt, daß die Reaktionsfähigkeit nachläßt.[188]

Außer diesen Arten der Konservierung kann noch die **im Tierkörper,** die eigentlich keine Konservierung ist, in Frage kommen. Im allgemeinen ist sie nicht empfehlenswert. Billigere Versuchstiere, wie Kaninchen, werden, wenn sie ein gutes Serum liefern, zweckmäßig getötet. Es würde sich bei solchen Tieren nur dann empfehlen, die Tiere nach ausreichenden Blutentnahmen leben zu lassen, wenn die Gewinnung präzipitierender Sera für einen besonderen Zweck eine schwierige ist und nur ganz selten



bei vereinzelten Tieren gelingt. Dann läge ein Interesse vor, so seltene Exemplare zu erhalten. Nach demselben Grundsatze hat man bei größeren Tieren zu verfahren. Schütz und Pfeiler[219] würden es z. B. für die Bereitung des präzipitierenden Milzbrandserums vorziehen, dasselbe von einem einmal als brauchbar erkannten Tiere zu gewinnen, als erst unter einer größeren Anzahl von Tieren neue, geeignete herauszufinden. Die Reimmunisation in gewissen Abständen gelingt nach den Erfahrungen dieser Autoren gut.

3. Einfluß physikalischer und chemischer Faktoren auf die Präzipitine.

a) Wärme.

Die Bakterienpräzipitine haben bei weitem nicht eine so eingehende Untersuchung erfahren wie beispielsweise die Agglutinine. Daher sind die Kenntnisse über die Antikörper, die nach der Infektion des tierischen Organismus mit pathogenen Mikroorganismen als präzipitierende imponieren, noch verhältnismäßig geringe.

So stellte Pick[192] fest, daß Bakterienpräzipitine durch höhere Temperaturen geschädigt werden. Nach den Untersuchungen Ruppels und Rickmanns[210] werden die Präzipitine im Tuberkuloseimmunserum durch Erhitzen auf 60° vernichtet. Nach Kraus und v. Pirquet[133] verliert das Bakterienpräzipitin bei einer Erhitzung auf 40—60° jedoch nur seine fällenden, nicht die bindenden Eigenschaften. Trotzdem also Präzipitin gebunden wird, tritt eine Reaktion nicht ein, sie wird gehemmt. So modifizierte Präzipitine werden **Präzipitoïde (der Präzipitine** im Gegensatz zu den Präzipitoïden der Prazipitinogene) genannt. Diese Umwandlung in Präzipitoïd kann teilweise schon bei Zimmertemperatur eintreten. Auch die Bindungsfähigkeit kann den Präzipitinen verloren gehen. Der Abbau des Präzipitins, wie Kraus und v. Pirquet den Vorgang genannt haben, bedingt das Zurückgehen des präzipitierenden Vermögens der Sera.

Nach den Untersuchungen von Kraus und Joachim[131] müssen wir endlich annehmen, daß in manchen Seren kein einheitliches Präzipitin vorhanden ist, vielmehr daß man häufig noch außer dem bei 60° inaktivierbaren Präzipitin ein zweites findet, welches auch nach Erhitzung auf 80° noch fällend wirkt.

Über diese allgemeinen Feststellungen hinaus ist für das Milzbrandpräzipitin folgendes bekannt geworden. Auf die Präzipitine karbolisierter



Milzbrandsera vom Pferde und Esel üben Temperaturen von 37⁰ und 45⁰ C bei tagelanger Einwirkung keinen Einfluß aus, auch nicht, wenn die Sera gleichzeitig in verdünntem bzw. unverdünntem Zustande geschüttelt werden. Werden die Temperaturen auf 56—60⁰ erhöht, so wird das Milzbrandpräzipitin funktionsunfähig[188]. Die gleichen Feststellungen machten Isabolinsky und Patzewitsch[116], die bei auf 56⁰ erwärmtem Serum eine Verzögerung des Eintritts der Reaktion gesehen haben, während sie bei Erhitzung des Serums auf 60⁰ ausblieb. Die Funktionsunfähigkeit des Milzbrandpräzipitins ist aber nur so aufzufassen, daß es in das Präzipitoid umgewandelt wird[188]. Bei auf 58⁰ während einer Zeit von 35 Minuten erwärmtem Serum war auch die haptophore Gruppe des Präzipitinkomplexes zerstört.

Im Anschluß an die geschilderten Versuche haben Pfeiler und Drescher[188] versucht, die von Bail[25] und Shibayama[231] vertretene, von Kraus[135], Michaelis[157], Eisenberg[72] sowie Welsh und Chapmann[270, 271] nicht bestätigte Auffassung, wonach das Präzipitin zu den **komplexen Antikörpern** gehören soll, zu prüfen. Sie versetzten zu diesem Zweck inaktivierte Milzbrandsera mit normalen, frisch gewonnenen Seren von Pferden, Rindern, Schafen, Ziegen, Hunden, Schweinen, Kaninchen und Meerschweinchen. Die Komplementmenge, die zu 1 ccm inaktivierten Serums hinzugesetzt wurde, schwankte zwischen 0,01 und 2 ccm. Die Mischungen wurden mit Antigen überschichtet, einmal sofort nach ihrer Zubereitung, dann aber auch, nachdem sie einige Stunden bei Brutschranktemperatur gestanden hatten. Ferner wurde statt der frischen Sera Peritonealexsudat von Meerschweinchen und Kaninchen, gewonnen durch Einspritzung von Bouillon in die Bauchhöhle, verwendet. Weiter wurden die inaktivierten Sera in dem Gedanken, daß im präzipitierenden Serum selbst der komplettierende Körper — eventuell im Überschuß — vorhanden sein konnte, mit geringeren Mengen des frischen Immunserums von höherem oder niederem Präzipitationstiter versetzt, auch mit Immunserum von Kaninchen, das noch keine Präzipitine besaß. Auch wenn die Beobachtungsdauer auf Stunden ausgedehnt wurde, erhielt das einmal inaktivierte Präzipitin seine Fällungsfähigkeit nicht wieder. Eine Bestätigung der Bailschen Angaben bilden diese Versuche also nicht.

Auf der anderen Seite hat Pfeiler[179] an zwei Seren rotzkranker Pferde, allerdings als eine nicht wieder gesehene Ausnahme, beobachtet, daß sie nach Zusatz von Meerschweinchenkomplement, das an sich nicht präzipitierend auf das Antigen



wirkte, Präzipitation ergaben, während dies vorher nicht der Fall war.

Vom Rotzpräzipitin ist weiter bekannt, daß es durch eine 50 Minuten lange Erwärmung des Serums auf 56° C nicht geschädigt wird, ferner, daß es vom Agglutinin sicher verschieden ist, daß die komplementablenkenden Substanzen an das Präzipitat gebunden werden und daß das vom Präzipitat befreite, vorher die Hämolyse hemmende Serum auch nach Extraktzusatz keine Hemmung mehr bewirkt. Endlich zeigt das nicht inaktivierte, gewaschene Präzipitat sowohl bei Zusatz von Rotzbazillenextrakt als auch ohne dieses stark hemmende Eigenschaften. Bei Verwendung inaktivierten Präzipitates tritt dagegen im allgemeinen Hämolyse ein[179].

Was das Verhalten der bakteriellen Präzipitine gegen **höhere Temperaturen** als die genannten anlangt, so sind sie im flüssigen Zustande außerordentlich empfindlich für dieselben, dagegen nicht mehr, wenn sie getrocknet worden sind. An Papier angetrocknetes präzipitierendes Milzbrandserum verhält sich nach neueren Untersuchungen[188] wie folgt:

Tabelle 6

Serum, Esel 11, v. 27. 9. 1912. Titer 1:80, an Papier angetrocknet.

Erhitzt auf	Dauer der Erhitzung	Extrakt 1:1	Extrakt 1:80
37°	24 Stunden	++++	++++
62°	10 „	++++	++++
70°	10 „	++++	++++
100°	10 Minuten	++++	++++
„	20 „	—	— —
Unbehandeltes Serum		++++	++++

War das angetrocknete Serum längere Zeit einer Temperatur von 100° ausgesetzt oder wurde es auf 120 oder 150° erhitzt, so nahm es einen stark brenzligen Geruch an, es war also denaturiert.

Auch nach stundenlanger Bestrahlung durch das **Sonnenlicht** und nach tagelanger Einwirkung von **Alkohol, Äther oder Chloroform** verlor das angetrocknete Serum nicht seine spezifischen Eigenschaften. In die einwirkenden Chemikalien (Alkohol usw.) gingen dabei Präzipitine nicht über[188].



b) Kälte.

Von den sich gegen tierische bzw. pflanzliche Antigene richtenden Präzipitinen wissen wir, daß sie gegen niedrige Temperaturen (unter —100° C und darunter) nicht empfindlich sind. Ähnliche Versuche liegen bis heute für das Bakterienpräzipitin nicht vor.

Im Anschluß an die Versuche von Bujwid[45] und Tetsuda Ito[119], nach denen Gefrieren und hohe Kältegrade auf Agglutinine, Hämolysine, Präzipitine und Komplemente derart einwirken, daß eine Sedimentierung derselben eintritt, studierten Pfeiler und Drescher[188] den Einfluß des Gefrierens auf das Milzbrandpräzipitin.

Zu diesem Zweck wurden karbolisierte Pferde- und Eselsera von bekanntem Titer in Kältemischungen gebracht. Das einmalige Gefrieren, ganz gleich, ob es kürzere oder längere Zeit (acht Tage) einwirkte, beeinflußte weder das Präzipitationsvermögen noch die Verteilung der Präzipitine im Serum.

Tabelle 7.

Titer 1:80, karbolisiert, 27. 9. 1912, 8 Tage gefroren.

	Extrakt 1:1	Extrakt 1:80	Extrakt 1:100
Oberes Drittel	++++	++++	+++
Mittleres „	++++	++++	+++
Unteres „	++++	++++	+++
Serum unbehandelt . . .	++++	++++	+++

Das Ergebnis wurde ein anderes, wenn das Gefrieren mehrmals wiederholt wurde. Schon das Aussehen solcher Sera änderte sich ziemlich sinnfällig, indem nach jedesmaligem Wiederauftauen immer mehr der Gegensatz zwischen den hellen, oberen Partien und den dunkleren, tiefen Zonen im Reagensglase hervortrat. So nahm das oberste Viertel des Serums, das fünfmal gefroren war, das Aussehen klaren Wassers an, darauf folgte eine trübe, scheibenförmige Zone, an die sich das übrige, dunkle und getrübte Serum anschloß. Dabei hatte das spezifische Gewicht des obersten Viertels derart abgenommen, daß es über das Extrakt geschichtet werden mußte.



Tabelle 8.

Serum, Pferd 8, vom 27. 9. 1912. Titer 1:100.

Extraktverdünnung		1:1	1:100	1:200
Unbehandeltes Serum		++++	++++	++
Serum einmal gefroren	1. Viertel	++++	++++	++
	2. "	++++	++++	++
	3. "	++++	++++	++
	4. "	++++	++++	++
Serum zweimal gefroren	1. Viertel	+++(+)	+++(+)	++
	2. "	++++	++++	++
	3. "	++++	++++	++
	4. "	++++	++++	++
Serum viermal gefroren	1. Viertel	++	++	±
	2. "	++++	++++	++
	3. "	++++	++++	++
	4. "	trübe	trübe	trübe
Serum fünfmal gefroren	1. Viertel	—	—	—
	2. "	trübe	trübe	trübe
	3. "	"	"	"
	4. "	"	"	"

Die Präzipitine werden also durch mehrmaliges Gefrieren in den oberen Schichten zum Schwinden gebracht, doch konnte nicht nachgewiesen werden, ob sie sich in den unteren Schichten anhäufen oder ob sie vollkommen untergegangen sind. Eine praktische Bedeutung zur Anreicherung von Präzipitinen in Immunseren kommt demnach diesem Verfahren nicht zu.

c) Zentrifugalkraft.

In nicht gesättigten Zuckerlösungen läßt sich durch Zentrifugieren bei hoher Tourenzahl der Zucker in kristallinischer Form zur Ausscheidung bringen. Präzipitierende Milzbrandsera wurden daraufhin von Pfeiler und Drescher[188] bei 13 800 Umdrehungen in der Minute zehn Minuten lang, unter Berechnung der An- und Auslaufzeit der Maschine 18 Minuten lang, zentrifugiert. Bei keinem der Sera war in dem oberen, mittleren oder unteren Viertel ein schwächerer bzw. höherer Präzipitingehalt festzustellen. Eine Verstärkung präzipitierender Sera auf diesem Wege ist vielleicht bei höheren Tourenzahlen bzw. längerer Ausschleuderung möglich.



4. Charakter des Bakterienpräzipitins.

Die Antikörper sind als solche noch nicht rein dargestellt worden. Die Präzipitine werden bei Fällung des Serums mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung im **Euglobulin**-Niederschlag erhalten. Spezielle Untersuchungen hierüber liegen für das Milzbrandpräzipitin von Pfeiler und Drescher[188] vor.

Serum von bekanntem Titer wurde nach Bedarf ein oder zwei Tage im Dialysator belassen und darauf peinlich klar filtriert. Die Membran des Dialysators wurde mit destilliertem Wasser sauber abgeschwemmt und der möglichst auf dem tiefsten Punkte des Filters gesammelte Rückstand erst mit dieser Flüssigkeit, dann mit frischem Wasser ausgewaschen. Nach dem Abtropfen wurde das weißliche Pulver mit Kochsalzlösung aufgenommen, und zwar mit der Menge, die dem Ausgangsmaterial entsprach. Die Prüfung mit Milzbrandbazillenextrakt ergab für das gelöste Globulin den gleichen Präzipitationstiter wie für das Serum.

Auffallend war das Verhalten des Filtrates, in dem die **Albumine** und die wenigen ungefällten **Globulinreste** enthalten waren, dem Antigen gegenüber insofern, als es mit dem unverdünnten Extrakt nicht mehr reagierte, dagegen noch mit der Extraktverdünnung 1 : 100 einen langsam auftretenden, aber immerhin scharf erkennbaren Präzipitationsring lieferte. Das destillierte Wasser, das sich jenseits der tierischen Membran befand, wurde jeweils auf die Anwesenheit von Präzipitinen und Eiweiß untersucht — mit negativem Ergebnis.

Um weiterhin festzustellen, welcher Globulinfraktion die Präzipitine des Milzbrandserums angehören, wurden die Sera mit Ammonsulfatlösung in folgender Weise ausgefällt: 770 g Ammonsulfat wurden in einem Liter heißen Wassers gelöst. Darauf wurden 20 ccm des Serums mit gleichen Teilen Kochsalzlösung verdünnt und mit der halben Menge der konzentrierten erkalteten Ammonsulfatlösung versetzt; der dabei entstehende Niederschlag — das Euglobulin — wurde abfiltriert. Das Filtrat gab, mit antigenhaltigem Extrakt überschichtet, noch Präzipitation, wenn auch nicht mehr in der Stärke wie das unbehandelte Serum. Das Euglobulin, mit Kochsalzlösung ausgewaschen und in destilliertem Wasser gelöst, ergab innerhalb 15 Minuten mit dem Extrakt eine schwache Präzipitation.

Das Filtrat samt dem Waschwasser wurde darauf gemessen und durch Zusatz von einem Drittel Volumen gesättigter Ammonsulfatlösung auf halbe Sättigung gebracht. Der Niederschlag — das **Pseudoglobulin** — wurde wieder ausgewaschen und in destilliertem Wasser gelöst; er ergab eine verhältnismäßig schwache Präzipitation mit dem Antigen. Das Filtrat — die Serumalbumine — reagierte nicht mehr mit dem Extrakt.

Außer mit Ammonsulfat gelang die Entfernung der Präzipitine




aus dem Serum auch mit anderen Fällungsmitteln, mit Natriumsulfat, Magnesiumsulfat und Kohlensäuregas.

Die Präzipitine des Milzbrandserums sind demnach in der Eu- und Pseudoglobulinfraktion verteilt.

Noch eine andere Feststellung der gleichen Autoren verdient hier erwähnt zu werden, weil sie ein Verhalten der präzipitierenden Sera zeigt, das bis zu einem gewissen Grade der Wirkung der Fermente vergleichbar ist. Bei dem Versuche, das Milzbrandpräzipitin zu verstärken, hatte sich gezeigt, daß die verschiedenen Serumkonzentrationen, mit Antigen überschichtet, weder eine Verstärkung noch eine Verringerung ihrer Präzipitationskraft angenommen hatten. Daraufhin wurden Sera von bestimmtem Titer einmal mit gleichen Teilen, dann mit dem doppelten, vierfachen und neunfachen Volumen physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Tabelle 9.

Serum, Esel 11, vom 27. 9. 1912. Titer 1:80, karbolisiert.

Extraktverdünnung	1:1	1:80	1:100
Unbehandeltes Serum	++++	++++	+++
Serumverdünnung 1:2	++++	++++	+++
„ 1:3	++++	++++	+++
„ 1:5	++++	++++	++
„ 1:10	+++	++	+

In Übereinstimmung mit der vorher empirisch beobachteten Tatsache ergab sich auch aus diesem Versuch, daß die Verdünnung die Milzbrandsera in ihrem Präzipitationsvermögen gar nicht oder nur unwesentlich beeinflußt.

5. Beziehungen der Präzipitine zu den Agglutininen.

Die Paltauf-Kraussche Schule hat seit der Entdeckung der spezifischen Präzipitine den Standpunkt vertreten, daß Präzipitinogen und Agglutinogen einerseits, Präzipitin und Agglutinin andererseits miteinander identisch seien. Eine klassische Formulierung hat diese Ansicht in dem Krausschen Satze: „Wo Agglutination, dort spezifische Niederschläge“ gefunden.

Diesem unitaristischen Standpunkt gegenüber, den auch Robert Koch vertreten hat, haben Radzievsky[198, 199], Bail[24], Pick[192], Beljaeff[32] u. a. auf Grund experimenteller Studien die Ansicht aus-



gesprochen, Agglutinin und Präzipitin seien zwei voneinander verschiedene Substanzen. Bei den Versuchen dieser Autoren war, nachdem die Präzipitation ausgeführt worden war, das Agglutinationsvermögen in ungeminderter Kraft erhalten. Beweisender als diese Versuche, die ohne genügende Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse stattfanden, sind die Untersuchungen von Pick[192], der mittels der elektiven Ausfällung, Salzfällung, Dialyse und Erhitzung den Nachweis führen konnte, daß an der Niederschlagsbildung und der Agglutination verschiedene Substanzen der Typhuskulturen beteiligt waren. Diese Verschiedenheit findet ihren Ausdruck auch im Serum der immunisierten Tiere, indem verschiedenartige Antikörper für jede der beiden antigenen Substanzen erzeugt wurden.

Diesen Untersuchungen stehen ausgedehnte Versuche von Nicolle[170], Kraus und von Pirquet[133], Kraus und Joachim[181], Klein[123], v. Wassermann[268], Löwit[147], Neufeld[169] u. a. gegenüber. Nach Kraus sollen in Bakterienfiltraten neben „bestimmten präzipitierbaren Substanzen sui generis noch solche vorhanden sein, die in ihrer haptophoren Gruppe mit der präzipitierbaren, d. h. agglutinierbaren der Bakterien identisch sein dürften“. Wenn sich dabei ein Widerspruch daraus ergibt, daß erhitztes Serum nicht fällt, wohl aber zu agglutinieren imstande ist, so erklärt sich dies nach Kraus aus der Verschiedenheit der koagulierenden Gruppen des Agglutinins und des Präzipitins, indem letzteres weniger widerstandsfähig, thermolabiler als die agglutinierende Substanz sei, trotzdem aber nach Erhitzung das Präzipitinogen zu binden vermöge.

Aus den Versuchen anderer Forscher seien ihrer Besonderheit wegen noch die von Löwit[147] hervorgehoben, der feststellte, daß sich zwischen agglutinierten Bakterien ein mittels Nochts Eosin-Methylenblau ebenso wie das Bazillenextraktpräzipitat färbbarer Niederschlag erkennen läßt.

Diesen Untersuchungen stehen wiederum die anderer Forscher, die der Forsterschen Schule angehören, entgegen. Fornet[92], sowie namentlich Gaethgens[99, 100], Müller[164] u. a. haben sich darum verdient gemacht nachzuweisen, daß die besagten Substanzen voneinander verschieden sind. Nach Gaethgens ist nach intravenösen Injektionen von Typhusbazillen an Kaninchen das Agglutinin nicht vor dem zweiten Tage nachweisbar,



wohl aber das Präzipitin[1]). Das Serum seiner Versuchstiere erzeugte schon 24 Stunden nach der Infektion sowohl mit Bouillonfiltrat als Kochsalzagarauszügen deutliche Präzipitate. Diese Tatsache steht in einem gewissen Widerspruch zu der Krausschen Forderung, wonach jedes Immunserum, welches präzipitiert, die homologen Bakterien auch agglutinieren muß. Da das zeitliche Auftreten von Agglutinin und Präzipitin nicht zusammenfällt, hält Gaethgens beide Substanzen auch nicht für identisch.

Ein weiterer Beweis für diese Annahme müßte sich nach Gaethgens indirekt dann erbringen lassen, wenn man das durch Filtration keimfrei gemachte Serum eines 24 Stunden nach der Impfung verbluteten Tieres einem zweiten normalen Tiere injizierte. Ein derartiges 24 stündiges „Infektionsserum" enthält Präzipitine, aber, wie mitgeteilt worden ist, noch keine Agglutinine. Die Präzipitinogene müssen also schon, ganz oder teilweise, aufgebraucht, die Agglutinogene aber noch in beträchtlicher Menge vorhanden sein. War diese Annahme richtig, so durften nach der Injektion des „Infektionsserums" an das normale Versuchstier fast nur Agglutinine, aber so gut wie keine Präzipitine entstehen. In den Gaethgensschen Versuchen war dies in der Tat der Fall: Der Agglutinationstiter stieg von 1:5 auf 1:2000. In auffallendem Gegensatz dazu stand die Prüfung auf Präzipitine. Das Serum gab nach Ablauf von 10 Tagen, ebenso wie vor der Impfung des Tieres, einen Niederschlag nur unverdünnt mit reinem Filtrat. Es war also eine Abweichung von dem vorherigen, normalen Verhalten nicht eingetreten. Das Ausbleiben der Bildung der Präzipitine ist nach Gaethgens nur so zu erklären, daß 24 Stunden nach der Infektion des ersten Tieres das Präzipitinogen schon verschwunden und an seine Stelle (d. h. beim ersten Tiere) bereits sein Antikörper, das Präzipitin, getreten war. Wir müssen, entsprechend diesen Ergebnissen, auch die in den Bouillonkulturen und Agarfiltraten nachweisbaren Antigene der Agglutinine bzw. Präzipitine, also die Agglutinogene und Präzipitinogene, als nicht identische Substanzen ansehen.

[1]) Voraussetzung für solche Versuche ist natürlich, daß Tiere benutzt werden, die in ihrem Serum keine Normalpräzipitine — s. dieses Kapitel — enthalten.



Fukuhara[97] hat diese Versuche als nicht einwandfrei bezeichnet, da sie unter falscher Versuchsanstellung (s. Ausführung der Reaktion unter Mischprobe) ausgeführt seien. Auch Amiradžibi und Kaczynski[1] haben die Versuche von Gaethgens nicht bestätigen können. Sie konnten weder ausschließlich präzipitierende Infektionssera noch ausschließlich agglutinierende Immunsera gewinnen und verteidigen den Krausschen unitarischen Standpunkt.

Eine absolute Klärung der Frage ist bislang also noch nicht erzielt worden. Für die Frage der praktischen Serodiagnostik der Bakterienkrankheiten wird man sich im allgemeinen auf den Standpunkt stellen können, daß da, wo ein hoher Agglutiningehalt an einem Serum festgestellt wird, auch Präzipitine vorhanden sind und umgekehrt. Auf der anderen Seite liegen aber auch gegenteilige Beobachtungen vor, die, zum mindesten als Ausnahmen von der Gesetzmäßigkeit, Beachtung finden müssen. So fand Dopter[67] bei einem antitoxischen Meningokokkenserum, dessen agglutinierende Eigenschaften geringe waren, Präzipitine in nicht geringen Mengen. Auch Pfeiler[u] sah bei Seren rotzkranker Pferde mit niedrigem Agglutinationswert Präzipitation deutlich und rasch in die Erscheinung treten.

6. Titerbestimmung präzipitierender Immunsera.

Für die Wertbestimmung präzipitierender Immunsera, d. h. solcher Sera, die diagnostisch für den Präzipitinogennachweis infizierter Organe benutzt werden, liegen exakte Untersuchungen vor. A. Ascoli[11] vertritt allerdings den Standpunkt, daß die Aussichten zu einer exakten Bestimmung des Gehaltes an präzipitierenden Antikörpern in Immunseren — er spricht vom Milzbrandserum — geringe seien. Er meint, es sei unmöglich, etwa nach Analogie der für die Bestimmung des Gehaltes der Antieiweißsera ausgearbeiteten Vorschriften zu verfahren; bei einem Antiserum, das Mencheneiweiß fällt, könne man z. B. feststellen, wie weit die als Antigen (Extrakt) dienenden, menschliches Serumeiweiß enthaltenden Lösungen verdünnt werden dürften, ohne daß die Reaktion negativ verlaufe. Weil nun bei den Eiweißsubstanzen die Möglichkeit einer quantitativen Analyse gegeben sei, deshalb sei das für die Wertbestimmung der Antieiweißsera übliche Verfahren ein exaktes zu nennen.



Für die **Wertbestimmung des präzipitierenden Milzbrandserums** fehlt nach A. Ascoli diese Voraussetzung jedoch; denn die Konzentration der Antigene (Extrakte) lasse sich exakt nicht ermitteln, da man die chemische Natur der antigenen Substanzen bazillären Ursprungs nicht kenne. Nach Ascoli würde, wenn man das bei der Auswertung der Antieiweißsera gebräuchliche Prinzip anwenden wollte, der Titer eines und desselben präzipitierenden Milzbrandserums — je nach der Konzentration der Extrakte, die naturgemäß eine verschiedene ist und abhängt von der mehr oder weniger starken Entwicklung der Bazillen auf den Nährböden, dem Alter der Kultur, der Zahl der Bazillen oder Sporen, dem Extraktionsmittel und der Temperatur, bei der die Extraktion vorgenommen wird — schwanken. Auch das Gewicht des Trockenrückstandes lasse einen Rückschluß auf die Menge der in dem ursprünglichen Material enthaltenen präzipitinogenen Substanz nicht zu, so daß die Bestimmung desselben für den gedachten Zweck gleichfalls belanglos wäre.

Ascoli hat diesen Ausführungen entsprechend bei seinen Extrakten, je nach der Art ihrer Herstellung, die verschiedensten Konzentrationen ermittelt und gefunden, daß ein und dasselbe Serum bei einem 1 : 200 verdünnten Extrakt nicht mehr, bei einem anderen dagegen noch bei einer Verdünnung von 1 : 5000 und darüber reagierte. Er ist deshalb bei der Prüfung seiner Sera auf präzipitierende Eigenschaften so vorgegangen, daß er sowohl diese als auch das Antigen unverdünnt gebraucht hat. Als geeignet für praktische Zwecke sollen nur die Sera angesehen werden, die bei Anstellung der Ringprobe entweder sofort oder unmittelbar hinterher den charakteristischen Ring erkennen lassen.

Die Prüfung soll mit zwei Extrakten vorgenommen werden. Das eine wird aus einer Reinkultur der Milzbrandbazillen, das andere aus der Milz eines sicher milzbrandkranken Tieres hergestellt. Als Extraktionsflüssigkeit soll physiologische Kochsalzlösung benutzt werden.

Zur Kontrolle werden zwei Versuche mit Normalserum von der gleichen Tierart, von der das präzipitierende Serum gewonnen ist, angesetzt. Das Kontrollserum darf bei Überschichtung mit dem Milzbrandkultur- und Organextrakt weder momentan noch während einer Viertelstunde eine Reaktion zeigen. Die Kontroll-



proben sind notwendig, weil zu konzentrierte Kulturextrakte gelegentlich auch mit Normalserum oder Immunseren gegen andere Krankheiten als Milzbrand Präzipitationsringe geben, ein Umstand, der, wie Ascoli besonders hervorhebt, Bail[27] veranlaßt hatte, die Wirkung des Milzbrandpräzipitins für identisch mit der des Normalpräzipitins zu halten.

Ascoli schlägt mit anderen Worten für die Titerbestimmung des präzipitierenden Milzbrandserums die **empirische Titration** vor, d. h. eine Prüfung, die lediglich auf die praktische Brauchbarkeit des Serums Rücksicht nimmt, ohne die Grenzen für die Wirksamkeit zu ermitteln. Eine solche Prüfung genügt zwar für die praktischen Bedürfnisse zunächst, einer Titration der Sera im Sinne der genauen Auswertung auf den Gehalt an präzipitierenden Antikörpern kommt sie jedoch nicht gleich.

Ascoli gründet, wie sich aus dem vorhergehenden ergibt, die Wertbestimmung der Antieiweißsera auf die Möglichkeit einer quantitativen Analyse der Eiweißkörper, die auf das bei der Extraktion in Lösung gegangene Bakterienprotoplasma nicht angewendet werden könne. In der Tat basiert aber das gebräuchlichste der für die Bestimmung des Titers der Antieiweißsera üblichen Verfahren, das von Uhlenhuth und Beumer ausgearbeitet ist, nicht auf der quantitativen Analyse der bei der Reaktion zur Bindung kommenden Eiweißkörper, sondern lediglich auf einer Bestimmung des Grenzwertes, bis zu dem Eiweißlösungen verdünnt werden können, ohne daß die Reaktion ausbleibt.

Nun liegen die Verhältnisse bei diesem Verfahren insofern günstiger, als man, wenn es sich um die Herstellung der Antigenverdünnungen handelt, von einer bestimmten Menge, sagen wir 1 ccm, reinen Serums ausgeht und man diese 1000-, 5000-, 10000-fach usw. verdünnen kann. Das für die Titration der bakterienpräzipitierenden Sera bestimmte Antigen aber hat nach Ascoli keine bestimmte Konzentration; diese hänge eben ab von der mehr oder weniger großen Menge in Lösung übergegangener Substanz des Bakterienprotoplasmas.

Das Verhältnis für die Bestimmung der Antieiweißsera ist jedoch nur bis zu einem gewissen Grade ein anderes; denn die in einem Kubikzentimeter des Serums einer Tierart enthaltene Eiweißmenge ist auch nicht absolut derjenigen gleich, die in einem Kubikzentimeter des Serums eines anderen Individuums derselben Tierart vorhanden ist. Es kommt für die Wertbestimmung der bakterienpräzipitierenden Sera dementsprechend auch nur darauf an, von einer Präzipitinogenlösung von bestimmter Konzentration auszugehen und die in dieser enthaltene Menge antigener Substanz als Normal-



einheit zu betrachten, nach der die Konzentration später zu gebrauchender Antigenlösungen mit Hilfe von ausgewerteten Seren einzustellen ist. Ein Serum, das so imstande ist, die bei einer Konzentration des Antigens von einer Normaleinheit vorhandene antigene Substanz momentan sichtbar durch Ringbildung zu beeinflussen, ist als einwertig zu bezeichnen. Gute präzipitierende Immunsera vermögen nun nicht nur die in der Normaleinheit vorhandene Antigenmenge anzuzeigen, sondern Bruchteile derselben, weil sie einen größeren Gehalt an präzipitierenden Antikörpern haben. Sera, die beispielsweise das hundertfach verdünnte Antigen noch momentan nachweisen, werden als hundertfach bezeichnet. So ausgewertete Sera werden zweckmäßig als Standardsera für die Einstellung neuer Antigenlösungen benutzt. Diese haben die gewünschte Konzentration erst dann, wenn sie, hundertfach verdünnt, mit dem Standardserum wiederum momentan reagieren[219].

Um die nicht mühelose Auswertung des Stammantigens nur selten vornehmen zu müssen, ist es zweckmäßig, sich, wenn einmal ein Serum eingestellt ist, eine möglichst große Menge des Stammantigens mit einer Normaleinheit antigener Substanz zu bereiten. Einmal eingestellte Stammantigene behalten bei Aufbewahrung im Dunkeln und im Eisschrank ihre Wertigkeit unverändert bei.

Ein Beispiel für die Titration einiger präzipitierender Milzbrandsera gibt die Tabelle 10. Die in der Horizontalreihe angegebenen Bezeichnungen $^1/_{10}$, $^1/_{20}$, $^1/_{100}$ usw. Normaleinheit bezeichnen den Grad der Verdünnung des Stammantigens.

Tabelle 10.

Serum-entnahme	Konzentration des Antigens	1	$^1/_{10}$	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$	$^1/_{80}$	$^1/_{100}$	$^1/_{150}$	$^1/_{200}$
		Normaleinheit							
Esel 2, 25.4.1911		++++	++++	++++	++++	++++	++++	+	±
Esel 3, 16.5.1911		+++	+++	++	—	—	—	—	-
Esel 3, 6.6.1911		++++	++++	++++	++++	+++	++	±	-

Das Serum des Esels 2 ist nach dem Ausfall des Versuches als **hundertfach**, das des Esels 3 am 6. Juni als 50-fach präzipitierend anzusehen; das Serum desselben Tieres reagiert am 16. Mai, nach der Injektion einer halben Schale, überhaupt noch nicht momentan.

Die auf diese Weise mögliche Titration ist, wenn man davon absieht, daß die Konzentration des ersten Extraktes und des auf dasselbe eingestellten Standardserums eine willkürlich bemessene ist, für bestimmte Zwecke, namentlich zur Vornahme wissenschaftlich einwandfreier Prüfungen, unentbehrlich. Es ist z. B. nicht unwesentlich zu erfahren, welcher Tag oder welche Tage für die Entnahme des Serums aus den Immuntieren die geeignetsten sind, d. h., am wievielten Tage nach einer Einspritzung das Serum die größte Menge an präzitipierenden Antikörpern enthält. Man kann zwar leicht feststellen, daß ein Serum von einem bestimmten Tage an momentan präzipitierend wirkt, und ist bei einiger Übung auch imstande zu erkennen, ob diese Fähigkeit dem Serum in schwächerer oder stärkerer Weise zu eigen ist; Anspruch auf Exaktheit kann eine solche Bestimmungsmethode jedoch nicht erheben, weil die mit ihr gemachten Beobachtungen sich auf subjektive Wahrnehmungen stützen[21b].

Rickmann und Joseph[202] haben demgegenüber ausgeführt, daß nicht an allen Herstellungs- und Prüfungsstätten Antigene von gleichem Gehalt an spezifischer Substanz Verwendung finden, daß bestimmte Titerangaben für die erhältlichen Sera nicht existieren, also ein Einstellen der Extrakte nicht möglich ist, und daß die Forderungen, welche im Interesse der gleichen Untersuchungsbedingungen in praxi an präzipitierende Sera gestellt werden müssen, nicht genügend präzisiert seien[1]). Das Rickmann-Josephsche Prüfungsverfahren unterscheidet sich dem angeführten gegenüber nur dadurch, daß an Stelle der von Schütz und Pfeiler[219] angegebenen Normaleinheit flüssiger antigener Substanz gewichtsanalytisch bestimmte Trockensubstanz benutzt wird. Ein wesentlicher Vorteil kann hierin nicht erblickt werden; denn die Einstellung des flüssigen Standardantigens bereitet keine Schwierigkeiten, wenn ein einmal ausgewertetes Standardserum zu Vergleichszwecken herangezogen wird. Die in der Trockensubstanz von Bazillen enthaltenen Antigenmengen sind letzten Endes auch willkürlich bemessen, und der

[1]) Diese Einwürfe können als berechtigt nicht anerkannt werden, da beispielsweise Milzbrandsera mit genau angegebenem Titer von der Abteilung für Tierhygiene in Bromberg abgegeben werden. Auch sind durch die Untersuchungen von Schütz und Pfeiler[219] gerade die Forderungen, welche gute präzipitierende Milzbrandsera besitzen sollen, genau umschrieben worden.



Trockengehalt von Reinkulturen besteht, wie Rickmann und Joseph selbst angeben, auch nicht allein aus präzipitinogener Substanz.

Das angeführte Verfahren zur Wertbestimmung der präzipitierenden Milzbrandsera nach Rickmann und Joseph[202] basiert auf dem von Ruppel und Rickmann[210] angegebenen Verfahren zur Wertbestimmung des Tuberkuloseimmunserums. Die antigenhaltige Flüssigkeit stellen sich Ruppel und Rickmann für den Zweck in der Weise her, daß 0,1 g zerriebene Tuberkelbazillen, auf eiweißfreiem Nährboden gezüchtet, mit 100 ccm destillierten Wassers 24 Stunden lang im Schüttelapparat geschüttelt werden. Das Gemisch wird sodann 15 Minuten bei 3000 Touren zentrifugiert, die abgeheberte Flüssigkeit mehrmals durch Papier und schließlich durch ein Berkefeldfilter geschickt, so daß eine absolut klare Testflüssigkeit restiert. Nach Bestimmung des Gehaltes an spezifischer Trockensubstanz wird durch Hinzufügen von Kochsalzlösung der physiologische Salzgehalt eingestellt. Es ist nach Ruppel und Rickmann notwendig, derartige „Testflüssigkeiten“ stets frisch zu bereiten, da dieselben eine geringe Haltbarkeit besitzen, indem selbst beim Aufbewahren im Eisschrank Trübungen und Niederschläge in den Extrakten aufzutreten pflegen.

Die **Auswertung des präzipitierenden Tuberkuloseserums** geschieht in der Weise, daß gleichbleibende Serummengen in Spitzröhrchen mit fallenden Mengen der „Testflüssigkeiten“ in konstantem Volumen überschichtet werden. Bei positivem Ausfall der Reaktion findet, entsprechend dem Gehalte des Serums an Präzipitin, kürzere oder längere Zeit nach dem Zusammentreffen beider Flüssigkeiten eine Ringbildung an der Berührungsstelle und eine allmählich in die Testflüssigkeit aufsteigende Trübung statt. Eine halbe Stunde später sollen die Röhrchen durchgeschüttelt werden, für zwei Stunden in den Brutschrank, darauf zwölf Stunden in den Kühlschrank kommen. Die Röhrchen werden alsdann, um die Niederschlagsbildung auch in den größten Verdünnungen erkennen zu lassen, zentrifugiert.

Wirksame Sera zeigen noch in einer Verdünnung der „Testflüssigkeit“ von 1 : 100 deutliche Präzipitation. Der Gehalt der Testflüssigkeit an spezifischer Trockensubstanz, der gewichtsanalytisch genau ermittelt worden war, betrug bei den Ruppel-Rickmannschen Versuchen in 1 ccm 0,001 g, so daß mit Hilfe



des Serums noch 0,00001 spezifische Substanz ermittelt werden konnte.

Tabelle 11.

Fallende Mengen derselben Testflüssigkeit mit 0,0001 g Trockengehalt	Gleiche Mengen verschiedener Sera; 0,1 ccm Serum					
	Maultier 1	Pferd 1	Pferd 2	Maultier 3	Maultier 4	Normal, Pferd
1,0 ccm	+	+	+	+	+	0
0,75 „	+	+	+	+	+	.
0,5 „	+	+	+	+	+	.
0,25 „	+	+	+	+	+	.
0,1 „	+	+	+	0	+	.
0,075 „	+	+	0	.	+	.
0,05 „	+	0	.	.	0	.
0,025 „	+	.	.	.	.	.
0,01 „	+	.	.	.	.	.
0,0075 „	0	.	.	.	.	.
0,005 „	0	.	.	.	.	.
0,0025 „	0	.	.	.	.	.
0,001 „	0	.	.	.	.	.

Um den Gehalt eines Serums an Tuberkulosepräzipitinen zu bestimmen, haben Ruppel und Rickmann den Versuch auch in umgekehrter Anordnung angestellt, d. h. bei gleichbleibender Menge der „Testflüssigkeit“ den Serumzusatz variiert. Hierbei zeigte sich, daß 0,005 ccm eines bestimmten Serums in 1 ccm „Testflüssigkeit“ deutliche Präzipitation hervorzubringen vermochte. Bei Anwendung von „Testflüssigkeiten“ konstanter Konzentration läßt sich demnach der Vergleich des Gehaltes verschiedener Sera an spezifischen Präzipitinen sehr wohl durchführen, da die Reaktion einen völlig quantitativen Verlauf nimmt. Ruppel und Rickmann sind dabei von der experimentell ermittelten Tatsache ausgegangen, daß das Serum eines normalen Tieres in ihrer Flüssigkeit keine Fällung hervorruft. Sie nennen ein Immunserum, welches in der Menge von 0,1 ccm 10 ccm „Testflüssigkeit“, also 0,001 g lösliche Tuberkelbazillensubstanz präzipitiert, ein zehnfach präzipitierendes Serum.

Wertbemessungen anderer präzipitierender Sera, die nach denselben Prinzipien vorzunehmen wären, liegen außer für Milzbrand bislang nicht vor.



7. Normalpräzipitine.

Nach Kraus[185] müssen wir annehmen, daß wahrscheinlich auch unter physiologischen Bedingungen Präzipitine teils frei, teils in den Organen nachzuweisen sind und daß im Nomalserum nicht ein einziges Präzipitin, sondern eine ganze Reihe von Präzipitinen vorhanden sein dürfte (M. Ascoli[23]). Diese Substanzen nennen wir Normalpräzipitine im Gegensatz zu den spezifischen.

Sie sind gegenüber Bakterienextrakten zum ersten Male von Bail und Weil[28] festgestellt worden. Hoke[114] hat ihr Vorkommen eingehender studiert und gefunden, daß Rinderserum Extrakte von Cholera- und Typhusbazillen ausfällt. Inkonstant in ihrer Wirkung zeigten sich Pferde-, Schaf-, Ziegen- und Schweinesera. Diese normalen Substanzen lassen sich nach Hoke ebenso wie die spezifischen präzipitierenden durch Erhitzen auf 60° ausschalten, durch Erhitzen auf 50° wird das Rinderserum nur qualitativ beeinflußt.

Die Reaktion ist nach Hoke nicht spezifisch, da ein durch Fällung mit Choleraserum erschöpftes Serum Typhusextrakt nicht zu beeinflussen imstande war. Diesen Befunden sind ähnliche an die Seite zu stellen, es fehlt aber auch nicht an Feststellungen, wonach die Gegenwart von Präzipitinen im Serum normaler Individuen nicht anerkannt wird. Nach v. Eisler[73] läßt sich der Vorgang der Präzipitation mit Bakterien und normalem Serum nur wegen der geringen Menge von normalem Bakterienpräzipitin nicht so leicht feststellen. Außerdem sei zum Eintreten auch Bakterienpräzipitinogen in reichlicher Menge nötig.

Wir werden sehen, daß diese Frage, wenigstens für praktische Verhältnisse, eine ganz andere Beurteilung verdient; denn ein Teil der Reaktionen, die unter praktischen Verhältnissen, also bei diagnostischen Serumuntersuchungen beobachtet werden, hat im eigentlichen Sinne mit einer Präzipitation zwischen dem angewandten spezifischen bakteriellen Antigen und dem Präzipitin nichts zu tun: Es reagiert hier im Serum ein Körper, der mit allen möglichen Antigenen, ja selbst mit nicht antigenhaltigen Flüssigkeiten, zu reagieren imstande ist. Bringt man über solche Sera reine Bouillon oder physiologische Kochsalzlösung, so wird, und oft rasch, eine starke Ring-



bildung bzw. bei der Mischung Trübung beobachtet. Diese Reaktionen haben mit der Spezifität der in den Röhrchen, wo spezifisches Antigen und spezifisches Präzipitin zusammentreffen, einsetzenden Vorgänge nicht das geringste zu tun, obwohl die gegenteilige Meinung häufig geäußert wird. A. Ascoli[19] nennt gegenüber einer Veröffentlichung Finzis[83], der offenbar in diesen Beobachtungsfehler gefallen ist und mit Rücksicht hierauf an der Spezifität der Reaktion zweifelt, ein solches Verhalten mit Recht ein prinzipielles Mißverstehen des Begriffes „Spezifität". Denn dann könnte man mit gleichem Rechte allen Immunitätsreaktionen jeglichen Wert absprechen, weil dieselben Erscheinungen (Agglutination, Hämolyse usw.) auch durch unspezifische Faktoren bewirkt werden können (z. B. Hämolyse mit destilliertem Wasser). Im Prinzip wird der von Ascoli bei Finzi gerügte Fehler aber von sehr vielen Autoren begangen, die, weil sie ohne Kontrollen mit anderen Antigenen bzw. antigenfreien Flüssigkeiten arbeiten, zu der Auffassung kommen, alle an den Seren gesunder Individuen in Erscheinung tretenden, durch Normalpräzipitine bedingten Reaktionen seien durch spezifische Beziehungen zu dem gerade verwandten Präzipitinogen bedingt. Es wäre unter diesem Gesichtspunkt, um Klarheit in die Spezifitätsfrage für die Präzipitation zu bringen, vielleicht nicht unangebracht, wenn man die bei normalen Individuen vorkommenden, meist an sich ganz unspezifischen Reaktionsstoffe als **Präzipito-Reagine** bezeichnen würde. Denn von der Gegenwart eines normal vorhandenen Präzipitins gegenüber dem bestimmten Präzipitinogen kann im konkreten Falle füglich erst dann gesprochen werden, wenn dessen spezifische Beziehungen allein zu diesem Bakterium dargetan sind, nicht aber, wenn die Substanz mit Kochsalzlösung oder anderen antigenhaltigen Flüssigkeiten ebenso reagiert.[1])

---

[1]) Der gleiche Fehler wird auch bei den Agglutininen gemacht. Hier werden auch Normalagglutinine in dem Serum von Menschen beispielsweise gegenüber Typhusbazillen festgestellt. Es ist richtig, daß diese Substanzen die Typhusbazillen agglutinieren. Nur dies fällt in die Augen! Wollte man Kontrollversuche anstellen, so würde man sich davon überzeugen, daß das gleiche Normalserum unzählige andere Bakterienarten im gleichen Sinne wie die Typhusbazillen beeinflußt. Es handelt sich, ebenso wie die Präzipitation durch Normalpräzipitine nichts mit dem eigentlichen Vorgang

Praktisch ist dieser Umstand sehr störend; denn wir sind, wenigstens in vielen Fällen, nicht in der Lage, den Vorgang der spezifischen Präzipitation von dem der normalen zu unterscheiden. Um das Auftreten solcher „Trübungsringe“ bei der Schichtung von Antigen über normales Serum möglichst zu vermeiden, verwendet Pfeiler[179] für die Präzipitinogenbereitung bzw. Verdünnung nicht destilliertes Wasser, Kochsalzlösung oder eine andere Flüssigkeit, sondern das artgleiche Serum (s. auch Ausführung der Reaktion). Es liegt auf der Hand, daß bei Berührung mit chemisch-biologisch möglichst gleicheingestellten Flüssigkeiten die Möglichkeit der Ringbildung durch Normalpräzipitine am ehesten ausgeschlossen wird. Bei Verwendung solcher Präzipitinogene sollen Normalpräzipitinringe erst nach einer Stunde auftreten. Klimmer (mündliche Mitteilung) braucht für den gleichen Zweck, d. h. als Extraktionsmittel, bei der Präzipitinogengewinnung aus Rotz-, Abortus- und anderen Bazillen Milchserum, das durch Bleiessiglösung ausgefällt worden ist. Nach Versuchen des Verfassers sind derart hergestellte Antigene annähernd gleich schwer wie Sera, für die Schichtprobe daher nicht gut zu verwenden.

Einzelne Autoren, wie Müller[164] behaupten nun, daß die

der spezifischen Bakterienpräzipitation zu tun hat, bei dieser Art von Agglunation höchstwahrscheinlich auch nicht um die Wirkung echter Agglutinine. Vom Normalagglutinin gegenüber dem Rotzbazillus z. B. müßte man annehmen, daß es dieselben funktionellen Eigenschaften hätte wie das spezifische. Das ist nicht der Fall; denn das spezifische Agglutinin wird durch Temperaturen von 54 bis 56° in dem Sinne beeinflußt, daß eine Hemmung der Reaktion eintritt, das „normale“ Agglutinin dagegen arbeitet nach dieser Erhitzung in unveränderter Kraft weiter. Pfeiler und Weber[186, 191] trennen daher diese durch Hitze nicht beeinflußbaren Substanzen von den Agglutininen. Als Normalagglutinin gegenüber dem Rotzbazillus würde nach ihnen nur dasjenige aufzufassen sein, das, bei gesunden Pferden vorkommend, lediglich die Rotzbazillen, andere Bakterien dagegen nicht beeinflußt. Sie nennen die Substanzen, die, im Laufe des Lebens gebildet, keine spezifischen Beziehungen erkennen lassen und bei allen Individuen vorkommen, Kollanine. Diese bedingen eine Reaktion, die aussieht wie Agglutination, aller Wahrscheinlichkeit nach aber von diesem Vorgang grundverschieden ist. Durch die Trennung im Namen wollen die Autoren den Vorgang der spezifischen Agglutination abtrennen von dem bei der Kollaninreaktion sich abspielenden Vorgange. Es beruht auf den geschilderten Verhältnissen, daß sich die Kollaninreaktion diagnostisch verwerten läßt.



Unterscheidung spezifischer von nicht spezifischen Reaktionen (Ringprobe) keine Schwierigkeiten mache. Die Präzipitine sollen, wenn in dem zu untersuchenden Serum spezifische Antikörper vorhanden sind, bei Verwendung hochwertiger, klarer Präzipitinogen-haltiger Flüssigkeiten so schnell und stark in Erscheinung treten, daß ein Zweifel über den Befund nicht entstehen kann. Es hat sich aber fast immer gezeigt, daß dies Autoren waren, die, wenn sie die Präzipitinreaktion zur Diagnose einer bestimmten Infektionskrankheit empfohlen haben, nach einiger Zeit die Diagnose mit Hilfe dieser Methode allein nicht mehr gestellt haben. Man wird nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß der Hauptgrund hierfür der war, daß in solchen Fällen mit der Zunahme der Zahl der untersuchten Fälle auch die Zahl derjenigen gewachsen war, wo eine sichere diagnostische Unterscheidung nicht möglich war.

Erst in neuester Zeit hat Lenfeld[143] betont, die Diagnose der Rotzkrankheit mittels der Präzipitationsmethode stellen zu können; ihm sei die Unterscheidung der spezifischen Reaktionen von den durch Normalpräzipitine bedingten gelungen. Mit Rücksicht auf die oben gemachten Ausführungen muß aber betont werden, daß der Lenfeldsche Satz: „Die starke Zunahme des weißgrauen Farbentones der Ringe sei für ihn sozusagen der zahlenmäßige Ausdruck für die Präzipitinmenge der einzelnen Sera“ die Befürchtung entstehen läßt, dieser Gradmesser hänge zu sehr von subjektiven Faktoren ab, als daß er allgemein angewandt werden könne. Denn, wie Lenfeld selbst hervorhebt, haben wir zum Messen des Antikörpergehaltes nur das Augenmaß, welches mit der Augenschärfe des Beobachters im innigen Zusammenhange steht. „Dem Anfänger wird eine Verstärkung des Farbentones vielleicht entgehen, dem Erfahrenen wird die Präzipitinreaktion in dieser Beziehung keine Schwierigkeiten machen.“ In diesem Satze liegt die ganze Schwierigkeit gekennzeichnet, weshalb die so oft und mit so viel Aussicht auf durchschlagenden Erfolg unternommenen Versuche zur Präzipitindiagnose mancher Infektionskrankheiten immer wieder abgebrochen worden sind.

Wir sind also, so müssen wir heute wenigstens den Stand der Frage formulieren, noch nicht zu serologisch einwandfreien Ergebnissen bei der **Präzipitindiagnose der bakteriellen Infektionskrankheiten** gekommen, und zwar weil unter den zu untersuchenden Seren immer wieder solche mit hohem Normalpräzipitingehalt auftauchen, andererseits in manchen Fällen Präzipitine überhaupt nicht (Müller, Gaethgens und Aoki[165]) oder im chronischen Stadium gewisser Infektionskrankheiten nicht mehr in genügender Menge gebildet zu werden scheinen.

Auch für den **Präzipitinogennachweis mittels hochwertiger präzipitierender Sera** verdient die Frage des Vorkommens von Normalpräzipitinen insofern eine außerordentliche Beachtung, als mit diesem Mangel behaftete Sera gänzlich ungeeignet sind für die Anstellung der Präzipitation. Eine ganze Zahl von Beobachtungen aus der Praxis der serologischen Erkennung des Milzbrandes spricht in diesem Sinne. So stellte Ruppert[211] an von Ascoli bezogenem Milzbrandserum fest, daß dieses, mit physiologischer Kochsalzlösung überschichtet, stets einen feinen, aber deutlich sichtbaren Schleier an der Berührungsfläche gab.

Es muß gefordert werden, daß die Sera aller Tiere, die für die Präzipitinbereitung dienen sollen, vor Beginn der Behandlung sehr sorgfältig auf die Gegenwart von Normalpräzipitinen geprüft werden. Diese Prüfung darf sich nicht etwa nur darauf erstrecken, daß Präzipitine gegen die Erreger, mit welchen immunisiert werden soll, nicht vorhanden sind. Vor allem muß darauf geachtet werden, daß Normalpräzipitine (Präzipito-Reagine) gegen andere Krankheitserreger bzw. Stoffe, die bei Berührung mit den für die Extraktion in Frage kommenden Flüssigkeiten oder Organextrakten eine Reaktion auslösen könnten, nicht in dem Serum enthalten sind. Die Erfahrung lehrt, daß es nicht wenige Tiere gibt, deren Sera eine gewisse Empfindlichkeit gegenüber allen möglichen Substraten haben. Solche Tiere sind durch Vorprüfung streng von der Serumbereitung auszuschließen. Wenn nun auch das Serum ein und desselben Individuums nicht immer von den gleichen biologischen und chemisch-physikalischen Eigenschaften ist und insbesondere je nach seinem Gehalt an lipoiden Substanzen gelegentlich opaleszierend wirken kann, so ist der Gehalt oder Nichtgehalt an „Normalpräzipitinen“ doch eine ziemlich konstante Eigenschaft, so daß die Auswahl der Serumtiere unter den angeführten Gesichtspunkten erfolgen kann. Nach Gaethgens[100] sollen junge, etwa 5—6 Wochen alte Kaninchen Normalpräzipitine (gegenüber Typhuspräzipitinogen) in ihrem Blutserum nicht enthalten. Admiradżibi und Kaczynski[1] haben jedoch auch bei jungen (ohne nähere Altersangabe) Kaninchen mehrfach Normalpräzipitine gefunden.

Für Gebrauchssera zur Erkennung des Milzbrandes



und anderer Infektionskrankheiten muß gefordert werden, daß sie, abgesehen von einer Titerbestimmung an den Serumbereitungsstätten, eine Prüfung nicht nur gegenüber Kultur- und Milzbrandorganextrakten sowie sicher nicht reagierenden Extrakten aus Organen gesunder Tiere erfahren haben, sondern auch gegen nicht spezifisch reagierende Extrakte aus faulen Organen gesunder oder solcher Tiere, die an einer anderen Krankheit als Milzbrand gestorben sind, geprüft werden. Denn die Möglichkeit, daß Extrakte aus Organen milzbrandverdächtiger Tiere in einwandfreier Weise reagieren und der einzelne praktische Fall richtig beurteilt wird, ist nur dann gegeben, wenn auch in dieser Richtung erprobte, d. h. von den sogenannten Normalpräzipitinen freie Sera zur Anwendung kommen[219].

V. Spezifität der Reaktion.

Stellt man sich auf den Standpunkt, daß die bei der Untersuchung von Patientenseren mittels bekannter Antigene beobachteten, auf die Gegenwart mit aliquoten Stoffen reagierender Substanzen zu beziehenden Reaktionen für die Beurteilung der Präzipitate nicht in Frage kommen, so muß der Präzipitinreaktion in dem Sinne, wie dies Kraus[127] schon bei ihrer Entdeckung getan hat, eine beinahe absolute Spezifität zuerkannt werden. Man nimmt denn auch für die Fälle, wo es sich lediglich um die Beziehungen eines Immunserums zu Reinkulturextrakten oder zu präzipitinogenen Substanzen aus infizierten Organen handelt, diesen Standpunkt ein. Es kann in der Tat keinem Zweifel unterliegen, daß der Präzipitinreaktion bei Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse eine ebensolche Spezifität zukommt wie der Agglutination[73]. Doch kann, ebenso wie bei der Agglutination, ein mit einem bestimmten Bakterium erzeugtes Immunserum auch in dem Filtrat einer **verwandten Art** einen positiven Ausfall der Reaktion hervorbringen. Nach v. Eisler[73] kommt es in dem nicht homologen Filtrat gewöhnlich nur zum Auftreten einer Trübung und, selbst wenn ein Niederschlag entsteht, tritt dieser später und viel spärlicher auf als im homologen Filtrat, so daß bei Berücksichtigung dieser Umstände und namentlich bei Zusatz entsprechend geringer Mengen des Immunserums noch eine Differenzierung möglich ist. „Auf diesen letzteren Moment ist, wie aus den Untersuchungen von Kraus hervorgeht,



das Hauptgewicht zu legen. In größeren Mengen erzeugt ein Immunserum zwar auch in den Filtraten nahe verwandter Arten Niederschläge; bei Auswertung des Immunserums kommt man aber zu einem Grenzwerte, bei dem das präzipitierende Serum im homologen Filtrate noch typische Niederschläge hervorbringt, nicht mehr aber in den Filtraten der zur selben Gruppe gehörigen Arten." Zupnik[283] hat entgegen diesem Standpunkt auf Grund von Versuchen mit Typhusimmunserum festgestellt, daß durch dasselbe außer Typhusfiltraten auch solche verschiedener Arten von Paratyphusbakterien, ferner von Psittakosisbazillen und zwei verschiedenen Colistämmen präzipitiert wurden. Nach ihm kommt der bakteriellen Präzipitation keine Artspezifität zu; es liegt in derselben eine spezifische Gattungs- (bzw. Familien-) reaktion vor. Isabolinsky und Patzewitsch[118] (s. bei Paratyphus) halten eine Unterscheidung der Bakterien aus der Coli-Typhusgruppe auf Grund der Präzipitationsmethode für unmöglich. v. Eisler[73] konnte dagegen unter Berücksichtigung quantitativer Verhältnisse eine sichere Spezifität auch bei den Angehörigen der Typhusgruppe in dem Sinne ermitteln, daß selbst 0,1 ccm des Typhusimmunserums im Filtrat einer Typhuskultur noch einen typischen Niederschlag erzeugte, das Typhuspräzipitin brachte dagegen in den Filtraten von Para-A- und B- sowie Mäusetyphuskulturen eine kaum mehr deutlich wahrnehmbare Trübung hervor. Erst 0,3 ccm dieses Serums machten in den Filtraten von Mäusetyphus- und Paratyphus-B-Kulturen Trübungen[185]. Im gleichen Sinne sind übrigens auch die schon ein Jahr vor den Zupnikschen Versuchen ausgeführten Untersuchungen von Norris[171] ausgefallen, welcher zeigte, daß ein Immunserum bei höheren Verdünnungen nur homologes Filtrat, bei stärkerer Konzentration auch Filtrate verwandter Stämme zu präzipitieren vermag.

Erscheint die Frage der absoluten bzw. der Gattungsspezifität durch diese Versuche in dem Sinne Kraus' entschieden, daß zur Differenzierung verwandter Arten stets den quantitativen Verhältnissen Rechnung getragen werden muß, so liegen für die Milzbrandbazillen widersprechende Angaben vor.

Auf Grund der praktischen Erfahrungen bei der serologischen Feststellung des Milzbrandes kommen nach Ascoli[19] Pseudomilzbrandbazillen kaum zur Diagnose, und damit stimmen die umfangreichen Erfahrungen, die auf diesem Gebiete gesammelt worden sind, überein[219]. Lediglich Fischoeder[84] hat über „unspezifische" Reaktionen berichtet, die er auf die Infek-



tion seines Untersuchungsmaterials durch Pseudomilzbrandbazillen beziehen zu können glaubte. Diese Annahme dürfte jedoch nicht richtig sein; denn so häufig, wie Fischoeder Pseudomilzbrandbazillen gefunden haben will, sind diese, in durch die serologische Untersuchung nachweisbarer Menge, in Organen toter Tiere nicht vorhanden. Die Erklärung für die Fischoederschen Feststellungen dürfte z. T. vielmehr darin zu suchen sein, daß er Milzbrandsera benutzt hat, die an Tieren hergestellt worden waren, deren Serum einen großen Reichtum an „Normalpräzipitinen" hatten, die also mit allen möglichen Substanzen zu reagieren vermochten. Die übrigen in der Literatur bekannt gewordenen Fälle eines Nachweises von Pseudomilzbrandbazillen durch die Präzipitation, wie sie Schütz und Pfeiler[219], de Gasperi[101] und Meyer[156a] beschrieben haben, sind künstlich hergestellt worden. Sie haben als konstruktive Versuche keine praktische Bedeutung. A. Ascoli[19] glaubt übrigens, daß in zweifelhaften Fällen durch entsprechende Verdünnung der Extrakte Abhilfe geschaffen werden könne, zumal von den Keimen mit durch Milzbrandserum spezifisch fällbarer Substanz keiner eine solche Vermehrung in den Organen aufweist wie der Milzbrandbazillus.

So richtig diese Auffassung vom praktischen Standpunkt aus ist, der wissenschaftlichen Begründung entbehrt sie. Denn die Versuche von Pfeiler und Drescher[187] zeigen, daß im Gegensatz zu der von Kraus, Norris und v. Eisler für Bakterien aus der Coli-Typhusgruppe vertretenen Meinung die besonderen Beziehungen, die sich zwischen den Milzbrandbazillen und einem homologen Immunserum ergeben, den Pseudomilzbrandbazillen gegenüber stärker hervortreten. Für diese Bakteriengruppe ist die Präzipitinreaktion also tatsächlich eine Gruppen-, ja wohl mehr noch eine Familienreaktion, die, so sehr ihre Reaktionsbreite ausgedehnt sein mag, dennoch innerhalb der Gattung einzelne Repräsentanten als zusammengehörig erkennen läßt. Im gleichen Sinne sprechen übrigens auch Erhebungen von Dopter[67], wonach ein echter Meningokokkenstamm durch entsprechendes Serum weniger beeinflußt wurde als ein Pseudomeningokokkenstamm.

Die auffälligen Befunde Pfeilers und Dreschers[187] sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle 12.
Präzipitierendes Pferdeserum. Titer 1 : 100.

Extraktverdünnungen	1 : 1	1 : 100	1 : 300	1 : 500
Milzbrand	++++	++++	+	—
Ps.*) H. A.	+++	—	—	—
Ps. IV	++++	++++	+++	±
Ps. H. B.	++++	++++	++	—
Ps. 50	++++	++++	+++	±
Ps. 2731	++++	++++	++	—
Ps. W.	++++	++++	++	—
B. anthracoides . . .	++++	++++	+++	±
B. mesentericus . . .	+	—	—	—

*) Ps. = Pseudomilzbrand.

Dieses bei den meisten Pseudomilzbrandstämmen beobachtete Übergewicht war so groß, daß in präzipitierenden Seren, die mit Milzbrandbazillenextrakt bis zur Wirkungslosigkeit abgesättigt waren, jene noch Reàktion hervorriefen.

Um zur genaueren Prüfung dieser Beobachtung die Absättigungsgrenze zu bestimmen, wurden gleiche Mengen des präzipitierenden Serums (Titer 1:100) mit absteigenden Mengen des Milzbrandbazillenextraktes versetzt, die Gemenge 24 Stunden im Schüttelapparat gehalten und dann bestimmt, bei welcher Verdünnung die präzipitierende Wirkung vollkommen aufgehoben war.

Tabelle 13.

Präzipitierendes Milzbrandpferdeserum, Titer 1:100 .	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Milzbrandbazillenextrakt 1:1 .	1,0	0,5	0,1	0,05	0,01	—
24 Stunden im Schüttelapparat, dann überschichtet mit:						
Milzbrandbazillenextrakt 1:1 .	—	—	±	+	+++	++++
Milzbrandbazillenextrakt 1:100	—	—	—	±	++	++++
Röhrchen	I	II	III	IV	V	VI

In dem Röhrchen II war also die Absättigung für das unverdünnte Milzbrandbazillenextrakt eben vollkommen. Diese Lösung wurde zum Vergleich mit den Extrakten der milzbrandähnlichen Bakterien überschichtet.

Tabelle 14.
Abgesättigtes Milzbrandserum (Verhältnis des Röhrchens II).

Überschichtet mit Extrakt von:	Milzbrand	Ps. H. A.	Ps. IV	Ps. H. B.	Ps. 50	Ps. 2731	Ps. W.	B. anthracoides	B. mesentericus
Ergebnis der Präzipitation:	—	—	+	±	±	—	±	+	—

Demnach besitzen einige Angehörige der Pseudomilzbrandgruppe zweifellos Eigenschaften, die sie befähigen, in noch höherem Maße als die echten Milzbrandstämme selbst präzipitierende Sera zu beeinflussen. Auf die verschiedene Menge des Kulturmaterials, aus dem die Extrakte hergestellt wurden, kann dieses Verhalten kaum zurückgeführt werden; denn bei der Herstellung der Extrakte sind stets gleichmäßig bewachsene Kulturen von gleichem Volumen verwandt worden. Vielleicht geben die mit den gleichen präzipitinogenen Stoffen, wie die Milzbrandbazillen, ausgerüsteten Pseudomilzbrandstämme diese williger an die extrahierende Flüssigkeit ab als die Milzbrandbazillen es tun, so daß ihre Extrakte noch in Verdünnungen und Verhältnissen wirken, wo bei jenen eine Präzipitation nicht mehr in Augenschein tritt.



Diese Anschauung gewinnt nach dem Ausfall eines anderen Versuches an Wahrscheinlichkeit. Milzbrandsera wurden durch Extrakte von Pseudomilzbrandstämmen ihrer präzipitierenden Eigenschaft beraubt und danach ihr Verhalten gegenüber Extrakten von Milzbrand- und milzbrandähnlichen Bakterienauszügen geprüft.

Tabelle 15.

Präzipitierendes Pferdeserum, Titer 1:100	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Pseudomilzbrand Wahrlich, Extrakt 1:1	1,0	0,5	0,1	0,05	0,01	—
24 Stunden im Schüttelapparat, dann überschichtet mit Extrakt von:						
Milzbrand	—	—	(±)	++	+++	++++
Ps. H. A.	—	—	—	±	++	+++
Ps. IV	—	±	++	+++	+++	++++
Ps. H. B.	—	±	+	++	+++	++++
Ps. W.	(±)	±	++	++(+)	+++	++++
B. anthracoides	—	±	+	+++	+++(+)	++++
B. mesentericus	—	—	—	—	(±)	+

Während also das Milzbrandbazillenextrakt seine Reaktionsfähigkeit gegenüber Milzbrandserum bei einem gewissen Absättigungsgrade verliert, vermögen Extrakte von manchen Pseudomilzbrandbazillen noch über diese Absättigungsgrenze hinaus auf solches Serum präzipitierend zu wirken (Partialpräzipitine von Dungerns[69]). Danach hat es den Anschein, als ob gewisse Stämme, so der für diese Versuche verwandte Pseudomilzbrand W., H. B., IV und der Bacillus anthracoides den Milzbrandbazillen verwandtschaftlich außerordentlich nahestehen. Unter diesem Gesichtspunkte dürfte die bei den Stämmen H. B. und IV im Gegensatz zu den anderen Stämmen beobachtete Pathogenität ein gewisses Interesse beanspruchen. H. B. und IV verhielten sich nicht anders als abgeschwächte Milzbrandkulturen. Die von einzelnen Autoren vertretene Auffassung, daß die Milzbrandbazillen überhaupt aus saprophytischen Organismen hervorgegangen seien, nachdem sie durch Anpassung an das Leben im Tierkörper pathogene Eigenschaften erlangt hätten, bekommt so eine gewisse Wahrscheinlichkeit.

Für den Fall der Verwendung von Reinkultur- bzw. Organextrakten, in denen präzipitinogene Substanzen der Bakterien verschiedenster Arten gelöst sind, ist die Reaktion jedenfalls als spezifisch anzusehen, sobald für ihre Ausführung Sera benutzt werden, die eine Neigung zur Bildung von „Normalringen“ nicht haben. Außer zahlreichen Versuchen von Kraus[127, 130] mit



Coli-, Pest- und Typhusseren liegen noch seine Vibrionenversuche vor. Sie seien hier tabellarisch wiedergegeben:

Tabelle 16.

Pukallfiltrat von	Menge ccm	Cholera-serum ccm	Ergebnis nach 24 Stunden	Agglutination
1. Cholera asiatica	5	1, 0,5, 0,2	Typische Präzipitation	1:20000 +++
2. Vibrio Paris . .	5	1, 0,5, 0,2	—	1:200 — nach 6 Std.
3. „ Finkler-Prior	5	1	Geringe Präzipitation	1:400 + do.
4. „ Denecke . .	5	1	do.	1:400 + do.
5. „ Metschnikoff	5	1	—	1:400 —
6. „ Danubicus .	5	1	—	1:400 —
7. „ Elvers . . .	5	1	Spärliche Flocken	1:400 + do.

Im gleichen Sinne sprechen die noch vor den Krausschen Versuchen ausgeführten Massauahversuche von Nicolle[170] sowie die Untersuchungen von Norris. In der neueren Zeit hat solche Prüfungen für das Milzbrandserum A. Ascoli[11] angestellt. Cholera-, Dysenterie-, Mesentericus-, Staphylo- und Streptokokken- sowie Rauschbrandextrakte gaben niemals Reaktionen. Auch die Überschichtung mit Extrakten aus Rotlauf (Schütz und Pfeiler[219], Lebré[139], Flemming[88, 89]), Rotz, Tuberkulose, Typhus, Paratyphus A und B, Schweinepest, Coli, Ruhr, Druse, Brustseuche (Bierbaum[34], Roncaglio[205, 206], Schütz und Pfeiler[219]), Nagana (Favero[79, 80]), Maul- und Klauenseuche, Rauschbrand (Roncaglio[205, 206]), Schlafkrankheit (Lebré[140]), Piroplasmose, Pasteurella (Maag[149]), Wut, Syphilis, Scharlach (Isabolinsky und Patzewitsch[116]) usw. führte durchweg zu negativen Ergebnissen. Ebenso liegen die Verhältnisse für Schweinerotlauf-, Melitensis- und andere Sera.

(Fortsetzung im nächsten Heft.)

Die Auffindung der Larven von Opisthorchis felineus, Pseudamphistomum danubiense und Metorchis albidus und die morphologische Entwicklung dieser Larven zu den geschlechtsreifen Würmern.

Von

J. Ciurea

in Piatra N. (Rumänien).

(Mit Tafel I—V)

(Eingegangen am 6. Mai 1916.)

Von den bei Menschen und Fleischfressern vorkommenden Leberdistomen sind die aus der Familie Opisthorchiiden am häufigsten beobachtet, und zwar in Europa *Opisthorchis felineus*, *Pseudamphistomum truncatum*, *P. danubiense* und *Metorchis albidus;* die zwei letzteren aber sind bis jetzt nur bei Hund und Katze gefunden worden.

Die schon von Braun in Fischen vermutete Infektionsquelle dieser Distomen ist nach Untersuchungen von Askanazy in Deutschland und Verfasser in Rumänien bestätigt, in der Weise nämlich, daß durch das Verzehren von manchen rohen Fischen aus der Familie Cypriniden, welche die Opisthorchiidenlarven beherbergen, die Infektion übertragen wird.

Untersuchungen zwecks Auffindung der Opisthorchiidenlarven sind nur von Askanazy für die Larve von *Opisthorchis felineus* gemacht, und zwar nachdem er im Jahre 1905 experimentell nachgewiesen hatte, daß der Tapar, auch Aland genannt *(Idus idus)*, als ein wichtiger Überträger der Infektion mit *Opisthorchis felineus* aufzufassen ist.

Das Resultat der Untersuchungen dieses Autors war, daß er in der Muskulatur des Tapars enzystierte Larven von 0,40—0,52 mm Länge und 0,38—0,49 mm Breite gefunden hatte, die in frischem Fischfleisch, mit bloßem Auge betrachtet, als weiße Pünktchen



erscheinen. Die Zysten waren rundlich, fast kugelig und mit einer dicken Kapsel versehen. Die in der Zyste befindliche Larve war plump oval und mit Fettropfen erfüllt. Die Larve maß 0,33 mm in der Länge und 0,26 mm in der Breite; man konnte bei ihr die beiden Saugnäpfe und die Exkretionsblase, die am Hinterleibe gelegen ist, wahrnehmen.

Die von Askanazy angeführten Larven stellen aber gar nicht die Larven von *Opisthorchis felineus* dar und sind überhaupt nicht als Larven von digenetischen Trematoden, sondern als Holostomidenlarven aufzufassen. Den Hauptstützpunkt dieser Meinung fand ich schon in der von Askanazy angeführten Angabe: „Die weiße Farbe wird durch zahlreiche Fettropfen bedingt, die sich in und um die Larven finden". Tatsächlich ist schon lange von Claparède und Waldenburg festgesteltt worden, daß in dem netzförmigen Exkretionssystem der Holostomidenlarven Kalkkörperchen, die aus Kalziumkarbonat und anderen Kalkverbindungen bestehen, sich befinden. Wenn wir jetzt bedenken, daß Kalk und Fett Substanzen sind, die in frischen Präparaten hell, weiß erscheinen, so ist es leicht zu erklären, daß Askanazy, der wahrscheinlich die von ihm in und um die Larven beschriebenen Fettropfen chemisch oder durch Farbstoffe nicht untersucht hatte, dieselben nicht als Kalkkörperchen, sondern als Fettropfen auffaßte. Diese Annahme trifft um so mehr zu, als die in der Exkretionsblase der Holostomidenlarven befindlichen Kalkkörperchen eine rundliche Form besitzen, die bei starker Vergrößerung als runde stark lichtbrechende ungefärbte Kügelchen erscheinen, also gleichfalls wie Fettröpfchen sich verhalten.

Ich kann auch behaupten, daß diese von Askanazy für Larven von *Opisthorchis felineus* gehaltenen Holostomidenlarven mit den von Katsurada in den vergangenen Jahren beschriebenen „*Cercarien B*" identisch sind. In der Tat fand Katsurada im Jahre 1914 in der Muskulatur von mehreren Cypriniden, unter denen auch Tapar aus der Elbe und Alster, eine Cercarienform, die er „*Cercarien B*" nannte,[1]) und welche der japanische Forscher als die Larve seines *Paracoenogonimus ovatus* betrachtet hatte.

[1]) Die kleinen Differenzen zwischen den von Askanazy und Katsurada angeführten Maßen der Zysten ist darauf zurückzuführen, daß Askanazy die Cysten mit Kapsel gemessen hatte, während Katsurada die Cysten ohne Kapsel, also bloß mit der hyalinen Membran betrachtete.



Nach der Vergleichung der von Askanazy und Katsurada angegebenen Charaktere ihrer enzystierten Larven bin ich zu der Überzeugung gelangt, daß diese beide Autoren eine und dieselbe Larvenform gesehen haben.

Ich habe schon an anderer Stelle kritisch bemerkt, daß die *„Cercarien B“* wie auch *Paracoenogonimus ovatus* keine digenetischen Trematoden, sondern Holostomidenlarven darstellen. Ebenso ist damals von mir berichtet worden, daß ich in Rumänien bei Donaufischen, wie Tapar, Schleihe *(Tinca tinca)*, und auch beim Hecht *(Esox lucius)* mehrere Holostomidenlarven gefunden habe, unter diesen sehr oft auch eine kleine, dem Typus *„Diplostomum“* v. Nordmann nahe stehende Holostomidenlarve (s. Fig. 1 u. 2), welche von *„Cercarien B“* Katsurada nicht zu unterscheiden war. Ich zweifle daher gar nicht, daß die Askanazysche Larve, *„Cercarien B“* Katsurada und die von mir bei den rumänischen Fischen gefundene kleine Holostomidenlarve als identisch zu betrachten sind.

Demzufolge bleiben alle die in europäischen Fischen parasitierenden Opisthorchiidenlarven bis jetzt unbekannt.

So weit ich weiß, ist aus der ganzen Familie der Opisthorchiiden nur die Larve von *Clonorchis sinensis*, ein in Ostasien, besonders in Japan, bei Menschen und Säugetieren vorkommendes Leberdistomum entdeckt worden. Die Auffindung der Larve dieses *Distomum* geschah im Jahre 1911 durch Kobayashi, welcher in dem Unterhautbindegewebe und in der Muskulatur von mehreren Süßwassercypriniden Japans, insbesondere bei *Pseudorasbora parva* und *Leucogobio güntheri*, die enzystierten Larven gefunden hat. Die Wand der Zyste ist eine dünne und hyaline Membran, die von einer zelligen, aus dem Wirt stammenden Membran umgeben ist. Die Zysten sind elliptisch geformt, und je nach dem Alter messen die großen 0,135—0,145 mm in der Länge und 0,09—0,1 mm in der Breite, während die jungen 0,07—0,12 : 0,035—0,07 mm betragen. Die voll entwickelten Larven sind langgestreckt und messen in lebendigem Zustande 0,4—0,5 mm in der Länge und 0,08—0,09 mm in der Breite. Die in Sublimat konservierten Larven sind 0,18—0,2 mm lang und 0,08—0,1 mm breit. Die beiden Saugnäpfe sind gleich groß, oder der Bauchnapf ist etwas größer und liegt vom Hinterende ein Körperdrittel entfernt. Die Cuticula ist mit feinen Stacheln versehen. Der Praepharynx ist kürzer, und der Oesophagus ist länger als der Pharynx. Die Darmgabelung

sitzt vom Vorderende ein Körperdrittel entfernt. Die Exkretionsblase ist birnförmig nach hinten verjüngt und enthält stark lichtbrechende Körperchen. Aus der Exkretionsblase nicht weit von ihrem Vorderende springt jederseits je ein wellenartig verlaufender Kanal, der lateral zwischen dem entsprechenden Darmschenkel und Körperrand bis auf dem Niveau des Pharynx zu sehen ist. Die Genitalorgane sind rundliche Zellmassen, die zwische Vorderende der Exkretionsblase und Hinterrand des Bauchnapfes liegen. Der Keimstock liegt median, und jederseits je ein Hode auf der gleichen Höhe oder etwas hinter dem Keimstock. Die zwei Anlagen der Dotterstöcke sind etwas vor dem Keimstock und den Hoden gelegen. Die weiblichen und männlichen Ausführungswege sind zwei Kanäle, die am Vorderrand des Bauchnapfes zusammenfließen.

Die jungen Larven unterscheiden sich von den voll entwickelten Larven dadurch, daß sie kleiner sind und zwei schwarze Augen besitzen, die lateral und hinter dem Mundnapf gelegen sind. Der Bauchnapf ist nicht so deutlich zu sehen. Die Anlagen der Genitalien sind noch nicht differenziert. In der Exkretionsblase sind noch keine stark lichtbrechenden Körperchen vorhanden. Junge Larven hat Kobayashi besonders in den Monaten August, September und Oktober beobachtet.

Entwicklung der jungen Distomen in dem Endwirt.

Mit mit enzystierten Larven behaftetem Fischfleisch wurden Katzen gefüttert. Drei Stunden nach der Infektion waren einige Zysten schon leer und die davon befreiten Larven lebhaft beweglich. 15—24 Stunden nach der Fütterung waren die Jungen in der Gallenblase und in den Gallengängen angelangt. Nach Fütterungsversuchen an Meerschweinchen, Ratten, Kaninchen und Katzen gibt Kobayashi folgende Körpermaße von *Clonorchis sinensis:*

	Alter der Distomen.								
	2 Tage	3 Tage	4 Tage	5 Tage	7 Tage	10 Tage	16 Tage	19 Tage	26 Tage
Länge in mm	0.27—0.36	0,3—0,4	0,5—0,6	0,57—0,72	1,1—1,2	1,5—2,0	3,2—4,0	4,5—5,0	6,5—7,5
Breite in mm	0,068—0,081	0.071—0,1	0,1—0,12	0,14—0,16	0.2—0,26	0,3—0,4	0,56—0,6	1,0—1,2	1.5—2,0



Was die morphologische Entwicklung der Organe dieses Distomum bei verschiedenen Stadien betrifft, so sind aus der Beschreibung Kobayashis folgende Merkmale kurz zusammenzufassen. *Saugnäpfe.* Von den beiden Saugnäpfen ist bis zum 4. Tage der Bauchnapf größer als der Mundnapf; vom 5.—7. Tage sind sie gleich groß, und von 10 Tagen ab wird der Mundnapf größer als der Bauchnapf. *Cuticula.* Mit dem Wachstum des Körpers vergrößern sich auch die Stacheln, sie werden deutlich wahrnehmbar und stehen im Vorderteil des Körpers dichter als im Hinterteil. Bei ganz ausgewachsenen Distomen (26 Tage) fallen die Stacheln ab. *Exkretionsblase.* 2—3 Tage nach der Fütterung sind die bei den Larven in dem Lumen der Exkretionsblase vorhandenen Körperchen nicht mehr zu sehen. Die Exkretionsblase wird zuerst langgestreckt, röhrenförmig und liegt in der medianen Linie des Körpers; dann läuft sie S-förmig zwischen den beiden Hoden. *Genitalorgane.* Der Keimstock und die Hoden, die bei der Larve hinter dem Bauchnapf liegen, beginnen nach dem Eintritt der Larve in ihrem Endwirt ihre definitive Stellung zu besetzen. Die Hoden, die beim Larvenstadium nebeneinander stehen, befinden sich hier hintereinander, und zwar der vordere Hode mehr nach links und der hintere Hode mehr nach rechts von der zwischen ihnen S-förmig verlaufenden Exkretionsblase. Am 5. Tage ist die Lappung der beiden Hoden schon angedeutet, und am 7. Tage ist diese ganz tief ausgeführt. Am 5. Tage bekommt der Keimstock seine charakteristische Lappung. Zwischen 7 und 10 Tage nach der Fütterung konnte Kobayashi das sackförmige Receptaculum seminis wahrnehmen. Der Uterus ist am 7. Tage seitlich gewunden. Zwischen dem 12. und 15. Tage beginnt die Eierbildung. Die Dotterstöcke sind bis zum 16. Tage schwer zu sehen. Zwischen dem 20. und 24. Tage ist der Uterus voll von Eiern, und am 26. Tage nach der Infektion sind die Eier in den Fäzes nachzuweisen.

* * *

Nachdem ich zuerst im Jahre 1912 das Vorkommen von *Opisthorchis felineus*, *Pseudamphistomum danubiense* und *Metorchis albidus* in der rumänischen Helminthenfauna konstatiert hatte, und insbesondere nachdem ich in den nachfolgenden Jahren die Fische, welche bei uns als die Hauptzwischenträger der Larven dieser Distomen zu betrachten sind, festgestellt hatte, hatte ich mich auch



mit der Frage der Auffindung der Larven der in Rede stehenden Trematoden beschäftigt. In der Tat fand ich durch meine Experimente über die Infektionsquelle mit diesen Distomen, daß von unseren Süßwasserfischen Schleihe *(Tinca tinca)* und Aland *(Idus idus)* als die Hauptzwischenwirte der Larven von *Opisthorchis felineus* und *Pseudamphistomum danubiense*, dagegen die Blicke *(Blicca björkna)* als Hauptzwischenwirte der Larven von *Metorchis albidus* aufzufassen sind. Infolgedessen habe ich mich zwecks Entdeckung dieser Larven an ihre vorzugsweisen Zwischenwirte gehalten.

So habe ich im Frühling des Jahres 1913 systematische Untersuchungen zwecks Auffindung der Larven von *Opisthorchis felineus* und *Pseudamphistomum danubiense* angestellt.

Die Fische, die ich zu meinen Versuchen gebraucht habe, stammen alle aus Teichen der unteren Donaugegend und des Donaudeltas, waren also Donaufische. Ein Teil dieser Fische war von mir auf dem Fischmarkt in Piatra Neamtz gekauft, einen anderen Teil des Fischmaterials, besonders den Aland, der nur sehr selten am hiesigen Platz zu finden ist, verdanke ich der Güte meines Freundes Herrn Dr. D. Jonescu, Inspektor der Staatsfischereien, wofür ich ihm hier meinen verbindlichsten Dank aussprechen möchte.

Ich habe die Larven von *Opisthorchis felineus* und *Pseudamphistomum danubiense* zuerst in der Brust- und Bauchhöhle der Fische und ihrer Organe gesucht[1]), ohne die gewünschten Trematodenlarven zu finden. Ich fand hier nur einige Holostomidenlarven, die nach ihrer charakteristischen Struktur des Körpers mit digenetischen, also Opisthorchiidenlarven nicht verwechselt werden konnten. Nach diesem Mißerfolg hatte ich, um in den inneren Organen der Schleihe und des Alandes die erwähnten Opisthorchiidenlarven zu finden, nach diesen Larven in der Muskulatur der genannten Fische folgendermaßen gefahndet. Nach der Entfernung der Haut habe ich zuerst das Unterhautzellgewebe und die Oberfläche der Fischmuskulatur makroskopisch betrachtet; dann habe ich die ganze Muskulatur nach und nach in kleine und dünne Scheiben zerlegt, in

[1]) Die erste Mitteilung von Kobayashi über die Entdeckung der Larve von *Clonorchis sinensis* war mir zu Beginn dieser Untersuchungen nicht bekannt. Ich habe die Arbeit von Kobayashi erst nach Erscheinen der letzten Auflage des Braunschen Werkes „Die tierischen Parasiten des Menschen“ im Jahre 1915 kennen gelernt, nachdem ich die von mir gesuchten Opisthorchiidenlarven schon aufgefunden hatte.



einem Trichinen-Kompressorium mäßig gepreßt und unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrößerung durchmustert. So konnte ich sicher sein, daß nichts von dem, was in der Muskulatur der untersuchten Fische vorhanden war, meinem Auge entging.

Dank der Hilfe, die mir Frau Cecile J. Ciurea bei der Untersuchung der Fischmuskulatur gewährte, konnte ich während einiger Monate mehrere Schleihen und Alande untersuchen und davon Hunderte von Trematodenlarven mikroskopieren. Das Resultat dieser Untersuchungen war, daß ich in dem Unterhautzellgewebe und der Muskulatur der genannten Fische außer Holostomidenlarven, und zwar größeren und kleineren Arten (s. Fig. 1 u. 2), auch einige enzystierte digenetische Trematodenlarven entdecken konnte (s. Fig. 1, 3 u. 11).

In der Tat fand ich zuerst bei der Schleihe und später auch beim Aland einen Typus von digenetischen Trematodenlarven, dessen Charaktere folgende waren: In dem Unterhautzellgewebe und den Oberschichten der Muskulatur bei Fischen, die mit solchen Larven infiziert sind, sieht man kleine gelbweiß gefärbte Pünktchen, die besonders bei ganz frischem Material bei genauer Betrachtung zu sehen sind. Bringt man eine solche enzystierte Larve in einen Tropfen physiologischer Kochsalzlösung auf einen Objektträger, so erscheint sie als ein kleines elliptisches und glasig aussehendes Körperchen, das an einem Pol ein sehr winziges gelbweiß gefärbtes Pünktchen besitzt. In Wirklichkeit ist also diese digenetische Trematodenlarve etwas größer als sie bei der makroskopischen Betrachtung in der Muskulatur aussieht. Daß die Larve hier nur als ein sehr kleines gelbweißes Pünktchen wahrnehmbar ist, ist dadurch zu erklären, daß von dem durchsichtigen Larvenkörper in dem ebenso transparentem Fischfleisch nur das oben erwähnte gelbweiß gefärbte Pünktchen gesehen werden kann. Durch dieses glasige Aussehen und durch das oben beschriebene gelbweiße Pünktchen unterscheiden sich ganz gut schon makroskopisch die in Fischen parasitierenden digenetischen Trematodenlarven von den Holostomidenlarven, die überall eine gelbweiße Farbe besitzen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung dieser digenetischen Trematodenlarven (Fig. 3 und 11) sieht man kurzelliptische Zysten, die in der Muskulatur, mit ihrer Längsachse den Muskelfasern parallel, gelagert sind. Die Wand der Zyste besteht aus einer dünnen (0,008 mm) hyalinen Membran, die nach außen von einer

0,04 mm dicken bindegewebigen Kapsel umgeben wird. Nicht selten finden sich Zysten, die an beiden Polen je eine Fettzellen-Anhäufung besitzen (Fig. 3) und die etwa an die Fettpolster der Trichinenkapseln erinnern. Die Zysten messen mit der Kapsel 0,24—0,54 mm Länge und 0,18—0,29 mm Breite; ohne Kapsel, also bloß mit der hyalinen Membran betrachtet, sind sie 0,20 bis 0,40 mm lang und 0,12—0,19 mm breit. Durch die Zystenwand hindurch sieht man die langgestreckte Larve, die meistens auf ihrer Körpermitte und immer gegen die Ventralseite zu gekrümmt liegt, in der Weise nämlich, daß die beiden Körperhälften zusammengeklappt sind und die ganze Zyste ausfüllen. Der Körper der Larve ist durchsichtig mit Ausnahme seines Hinterdrittels, das von der Exkretionsblase besetzt ist und als ein schwarzer Fleck erscheint. Schon bei schwacher Vergrößerung kann man den Mundnapf und den hinter der Körpermitte gelegenen Bauchnapf sehen. In der Zyste führt die Larve verschiedene Bewegungen aus, besonders wenn sie mechanisch gereizt wird. Die von den Zysten befreiten Larven sind langgestreckte und abgeplattete Tierchen (Fig. 4), die in physiologischer Kochsalzlösung sich lebhaft bewegen; sie messen 0,56—0,70 mm in der Länge und 0,14—0,17 mm in der Breite. Der Larvenkörper ist zart und mit feinen Stacheln bedeckt. Die beiden Saugnäpfe sind beinahe gleich groß. Pharynx elliptisch, Oesophagus kurz. Die Darmschenkel reichen bis nahe an das Hinterende des Körpers. Die Exkretionsblase ist geräumig, etwa elliptisch gestaltet und erstreckt sich etwa von dem Bauchnapf bis zum Körperende. Der Inhalt der Exkretionsblase setzt sich aus kleinen, stark lichtbrechenden und dicht stehenden Kügelchen zusammen, die bei durchfallendem Licht der Exkretionsblase das so auffallende schwarze Aussehen verleihen. Aus dem Vorderende der Exkretionsblase entspringen zwei schmale wellenartig verlaufende Kanälchen, je eines jederseits des Körpers, die in gleicher Entfernung vom Köperrand und dem entsprechenden Darmschenkel bis auf die Höhe des Pharynx zu sehen sind. Von den Genitalien konnte ich keine Spur wahrnehmen.

Was mir bei der Untersuchung dieser digenetischen Trematodenlarven auffallend schien, war auch die Tatsache, daß ich, obschon die Größe ihrer Zysten in ziemlich weiten Grenzen schwankte, trotzdem bei den in diesen Zysten befindlichen Larven gar keine Strukturdifferenzen wahrnehmen konnte, die weder eine Ver-



schiedenheit der Entwicklungsstadien der Larven, noch eine Verschiedenheit der Larvenarten anzunehmen berechtigen. Ich sah immer einen Typus von vollentwickelten digenetischen Trematodenlarven, die bei der Untersuchung in frischem Zustand nur durch die Größe der Zysten und der darin eingeschlossenen Larven, wie wir oben angeführt haben, sich unterscheiden.

Da ich in der Muskulatur der Schleihe nur eine Form von digenetischen Trematodenlarven finden konnte und da ich ein andersmal durch Fütterungsversuche von Schleihen an Hunden und Katzen immer zwei verschiedene digenetische Trematodenarten, und zwar *Opisthorchis felineus* und *Pseudamphistomum danubiense*, aus der Leber der Versuchstiere herausbekommen konnte, die trotzdem verschiedenen Gattungen, aber derselben Familie angehören, halte ich es auch für möglich, daß diese beiden Opisthorchiidenarten aus zwei Larvenformen, die nach demselben Typus gebaut sind, stammen, welche nur durch die Größe voneinander zu unterscheiden sind. Mit Bezug auf die Größe der erwachsenen Trematoden nahm ich an, daß vielleicht die kleineren enzystierten Larven solche von *Pseudamphistomum danubiense* und die größeren Larven von *Opisthorchis felineus* darstellen.

So hatte ich zwei Probleme zu lösen, und zwar erstens die Frage, ob wirklich die von mir in der Muskulatur der Schleihe und des Alandes gefundenen digenetischen Trematodenlarven Opisthorchiidenlarven sind, und zweitens im Falle, daß diese verschieden große Larven solche von *Opisthorchis felineus* und *Pseudamphistomum danubiense* darstellen, zu beweisen, welche Larven von ihnen der ersten und welche der letzten Trematodenart angehören.

Um diese beiden Probleme zu enträtseln, habe ich mich des Tierexperimentes bedient. Die Versuchstiere waren junge Katzen und Hunde, die in meinem Haushalt geboren waren und die vor und während der Experimente und immer nur unter meiner Aufsicht solche Nahrung erhielten, welche die spontane Infektion mit den in Rede stehenden Opisthorchiiden ausschließt. Jedes Experimenttier hatte ein Kontrolltier, welches dieselbe Nahrung wie jenes gefressen hatte.

Zwecks Lösung des ersten Problems, also zum Nachweise, ob die von mir oben in der Muskulatur der genannten Fische beschriebenen digenetischen Trematodenlarven als Opisthorchiidenlarven, und zwar als Larven von *Opisthorchis felineus* und *Pseudam-*



phistomum danubiense, aufzufassen sind, hatte ich zwei Versuche an jungen Katzen angestellt.

In einem Versuch wurde ein Kätzchen während eines Monates mit 55 eingekapselten digenetischen Trematodenlarven von 0,24 bis 0,54 mm Länge und 0,20—0,40 mm Breite gefüttert, die immer vor der Fütterung mikroskopisch nachgeprüft waren. Der Erfolg dieses Versuchs war, daß ich bei der Autopsie des Kätzchens in der Leber 3 Exemplare von *Opisthorchis felineus* und 8 Exemplare von *Pseudamphistomum danubiense*, welche nach der Körpergröße und Ausbildung der inneren Organe von verschiedenem Alter zu sein schienen, finden konnte.

Bei dem anderen Versuch fraß ein Kätzchen einmal 30 eingekapselte digenetische Trematodenlarven und zehn Tage später wieder einmal 20 solche Larven. Dieses Kätzchen wurde also in zwei verschiedenen Zeitperioden im ganzen mit 50 Larven gefüttert. Bei der Tötung des Versuchstieres, die nur drei Tage nach der letzten Fütterung geschah, konnte ich aus den Gallengängen der Leber 7 Exemplare von *Opisthorchis felineus* und 17 Exemplare von *Pseudamphistomum danubiense*, junge und auch geschlechtsreife Tierchen, herausbekommen.

Bei beiden Versuchen war in der Leber und Gallenblase der Kontrolltiere kein *Distomum* vorhanden.

Aus diesen einwandfreien Experimenten gehen zwei Tatsachen hervor: Erstens, daß die von mir in dem Unterhautzellgewebe und der Muskulatur der Schleihe und des Alandes gefundenen digenetischen Trematodenlarven ohne Zweifel Opisthorchiidenlarven, und zwar die Larven von *Opisthorchis felineus* und *Pseudamphistomum danubiense*, darstellen, und zweitens, daß die Larven dieser beiden Distomenarten in dem von mir oben geschilderten Typus von digenetischen Trematodenlarven zu suchen sind.

So blieb jetzt noch das zweite Problem zu lösen, und zwar ob diese digenetischen Trematodenlarven, die von verschiedener Größe sind, und die nach dem vorigen Versuch Opisthorchiidenlarven sind, verschiedene Larvenarten darstellen, also ob die kleineren enzystierten Larven als solche von *Pseudamphistomum danubiense* und die größeren als die Larven von *Opisthorchis felineus* aufzufassen sind. Dieses zweite Problem habe ich in der Weise gelöst, daß ich ein Kätzchen mit mehreren solchen Opisthorchiidenlarven,



die eingekapselt 0,24—0,34 mm in der Länge und 0,18—0,24 mm in der Breite betrugen, gefüttert habe; während ich einen jungen Hund mit mehreren Opisthorchiidenlarven, die eingekapselt 0,42 bis 0,54 mm lang und 0,27—0,35 mm breit waren, fütterte. Das Resultat dieser Versuche war, daß ich von dem ersten Versuchstier nur *Opisthorchis felineus* und von dem letzteren nur *Pseudamphistomum danubiense* sammeln konnte. Demzufolge wurde durch diese Experimente festgestellt, daß die kleineren in dem Unterhautzellgewebe und der Muskulatur der Schleihe und des Alandes schmarotzenden Opisthorchiidenlarven als Larven von *Opisthorchis felineus* und die größeren als solche von *Pseudamphistomum danubiense* zu betrachten sind. Also hat sich meine Vermutung, daß die größeren und kleineren Opisthorchiidenlarven, die in den genannten Fischen parasitieren, zwei verschiedene Opisthorchiidenlarven darstellen, als richtig erwiesen; nur stammt merkwürdigerweise *Opisthorchis felineus*, der im erwachsenen Zustand größer ist als *Pseudamphistomum danubiense*, aus einer kleineren Larve als *Pseudamphistomum danubiense*.

Die Tatsache, daß die Zahl der Exemplare von *Opisthorchis felineus* und *Pseudamphistomum danubiense*, die ich aus der Leber der Versuchstiere bei diesen Experimenten sammeln konnte, immer viel geringer war, als die Zahl der Opisthorchiidenlarven, die diese Versuchstiere verschluckt hatten, kann vielleicht dadurch eine Erklärung finden, daß die Larven, die die Versuchstiere gefressen haben, größtenteils aus dem Fischfleisch stammen, das während der Untersuchung im Kompressorium gepreßt wurde, und daß somit einige der hier befindlichen Larven etwa gelitten haben, wodurch sie nicht mehr entwicklungsfähig geworden waren. Ebenso ist es auch möglich, daß einige der in der Leber der Versuchstiere vorhandenen Opisthorchiiden bei der Zerlegung dieser Organe meinem Auge entgehen konnten. Endlich halte ich es für nicht ausgeschlossen, daß die Larven der in den Wasservögeln vorkommenden erwachsenen Opisthorchiidenarten auch unter diesen Opisthorchiidenlarven zu suchen sind, die aber in Säugern sicherlich sich nicht entwickeln können. Diese letzte Möglichkeit scheint mir um so mehr berechtigt, als ich bei den Wasservögeln aus dem Donaugebiete wie *Botaurus stellaris* und *Ardea purpurea* mehrmals in der Leber Opisthorchiiden aus der Gattung *Opisthorchis* finden konnte. Wenn wir jetzt bedenken, daß *Botaurus stellaris* kein Zugvogel, sondern ein Stand-



vogel für unser Donaudelta ist, so kann man annehmen, daß dieser Vogel von einheimischen Donaufischen infiziert sein muß.

Was die Häufigkeit dieser Opisthorchiidenlarven bei unseren Donaufischen betrifft, so ist meiner Erfahrung nach anzunehmen, daß nicht Schleihe und Aland aus allen Donauteichen mit solchen Larven infiziert sind. So fand ich von mehreren Fischsendungen, die ohne Zweifel aus verschiedenen Teichen stammten, nur die Fische von einigen Transporten mit Opisthorchiidenlarven behaftet: sodaß die Opisthorchiasis-Infektion der genannten Fische von den Teichen, in denen sie gefangen wurden, abhängig zu sein scheint. Im allgemeinen kann ich sagen, daß die Schleihen und Alande, die von der Staatsfischerei-Station zu Galatz mir gesandt wurden, mit den in Rede stehenden Larven öfters infiziert waren als die aus Braila geschickten. Soviel ich weiß, stammen die Fische der ersteren Station aus Teichen der untersten Donaugegend und dem Donaudelta.

Selbst bei den mit Opisthorchiidenlarven infizierten Fischen handelt es sich beinahe immer nur um eine schwache Infektion; solche massenhaften Infektionen, wie Kobayashi sie für die Larve von *Clonorchis sinensis* bei den Süßwasserfischen Japans angibt, kommen hier nicht vor. So berichtet dieser Autor, daß er bei einem Süßwassercyprinoid *Pseudorasbora parva* nur bei einem Fisch mehrere Hunderte von *Clonorchis*larven, und bei einer Katze, die 6 solche Fische gefressen hatte, drei Tausend *Clonorchis*-Exemplare finden konnte. Bei den infizierten Schleihen und Alanden fand ich gewöhnlich in einem Fisch nur 1—5 Opisthorchiidenlarven, ziemlich selten 10—15 Larven und nur einmal bei einem großen Aland etwa Hundert Opisthorchiidenlarven. Von den beiden angegebenen Opisthorchiidenlarven ist die Larve von *Pseudamphistomum danubiense* viel häufiger als die von *Opisthorchis felineus*. Manchmal traf ich nur die erstere Larvenform an, andersmal nur die letztere, meistenteils aber sind beide Larvenarten in einem Fisch zu sehen.

Ich konnte diese Opisthorchiidenlarven zu allen Jahreszeiten und beinahe in allen Monaten während der letzten zwei Jahre bei den genannten Fischarten nachweisen, ohne daß ich bei diesen Larven mehrere Entwicklungsstadien beobachtet hätte, wie sie Kobayashi bei der Larve von *Clonorchis sinensis* in den Monaten August bis Oktober finden konnte. Wie schon gesagt, fand ich immer nur vollentwickelte Opisthorchiidenlarven, die manchmal mit



Fettzellen-Anhäufungen an den beiden Zystenpolen versehen waren. Wenn wir diesen Fettzellen-Anhäufungen der enzystierten Larven aus Fischen dieselbe Bedeutung wie den in der Muskulatur der Säuger parasitierenden enzystierten Helminthenlarven (Trichinenkapseln) zuschreiben wollen, so ist anzunehmen, daß die mit solchen Fettpolstern versehenen enzystierten Larven als vollentwickelte und auch als seit langem in dem Fischfleisch schmarotzende Opisthorchiidenlarven aufzufassen sind.

Ich meine, daß die Infektion der Fische mit solchen Opisthorchiidenlarven bei den jungen Fischen stattfindet, da wir aus der Parasitologie wissen, daß die jungen Tiere für die Parasiteninfektion empfänglicher sind als die erwachsenen. Die Tatsache, daß ich keine jungen Opisthorchiidenlarven sehen konnte, kann somit dadurch eine Erklärung finden, daß ich nicht junge Fische, sondern nur große Exemplare, wie sie im Handel vorkommen, zu untersuchen Gelegenheit hatte.

Durch das vergleichende Studium der Larven von *Opisthorchis felineus* und *Pseudamphistomum danubiense*, das ich jetzt nicht nur an den frischen, sondern auch an den gefärbten Totalpräparaten angestellt habe, konnte ich mich überzeugen, daß zwischen den beiden Larven außer der Größe noch einige Differenzen, besonders in der Lagerung ihrer inneren Organe, zu finden sind, die morphologisch wirklich eine Unterscheidung von zwei Larvenformen berechtigen.

Die Larve von Opisthorchis felineus und ihre morphologische Entwicklung zum geschlechtsreifen Wurm.

Die Zysten der Larven von *Opisthorchis felineus* sind größtenteils kurz-elliptisch (Fig. 3) und nur ziemlich selten von kugeliger Form. Diese Zysten messen mit der Kapsel 0,24—0,34 mm in der Länge und 0,18—0,24 mm in der Breite und ohne die Kapsel 0,20—0,26 mm : 0,12—0,18 mm. Von den beiden Zystenhüllen, also von der äußeren bindegewebigen Kapsel, die von dem Zwischenwirt gebildet zu sein scheint, und der inneren hyalinen Membran, die von der Larve sezerniert wird, ist die letztere eine ziemlich widerstandsfähige Membran, die unter einer gewissen Spannung die eigentliche Zystenhülle bildet und somit dem zarten Larvenkörper ein zweckmäßiges Häuschen verschafft. Die aus

der Zyste ausschlüpfende Larve (Fig. 4) stellt ein langgestrecktes und dorso-ventral abgeplattetes Tierchen dar, welches im Ruhezustand etwa 0,56 mm Länge und 0,14 mm Breite hat; bei einer Streckung des Körpers jedoch wird dasselbe viel länger (1 mm) und schmäler (0,04 mm). Die in 70 % Alkohol konservierten Exemplare (Fig. 5) sind etwa 0,47 mm lang und 0,14 mm breit. Die Cuticula ist mit winzigen Stacheln versehen, deren Spitzen wie gewöhnlich nach hinten gerichtet sind und die im Vorderkörper bedeutend dichter stehen als im Hinterkörper. Diese Stacheln sind bis zum Niveau des Bauchnapfes leicht wahrnehmbar, von hier nach hinten zu werden sie allmählich spärlich, sodaß sie am Körperende noch kaum mehr zu sehen sind. Der Mundnapf sitzt am Vorderende des Körpers etwas nach der Bauchseite gerichtet; der Bauchnapf, der eine Spur größer ist als der Mundnapf, liegt hinter der Körpermitte. Dem Munde folgt ein sehr kurzer Praepharynx, der in einen etwa kugeligen Pharynx übergeht; der daran sich anschließende Oesophagus ist doppelt so lang als der Pharynx. Die Darmgabelung findet an einem Punkt statt, der in gleicher Entfernung vom Vorderende des Körpers und Bauchnapf gelegen ist. Die Darmschenkel springen etwa im spitzen Winkel vor und laufen bis nahe zum Hinterende des Körpers, in der Weise nämlich, daß sie, von dem Niveau des Hinterrandes des Bauchnapfes beginnend, sich jederseits in den kleinen Raum, der von dem entsprechenden Körperrand und der Wand der Exkretionsblase begrenzt wird, erstrecken. Die Exkretionsblase folgt gleich hinter dem Bauchnapf und nimmt beinahe den ganzen Hinterkörper in Anspruch. Sie ist je nach der Streckung des Larvenkörpers rundlich oder elliptisch gestaltet. Die in der Exkretionsblase befindlichen sehr kleinen und stark lichtbrechenden Kügelchen messen etwa 0,002—0,006 mm im Durchmesser; sie erscheinen, wie oben bemerkt, unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrößerung im durchfallendem Licht als dunkele, schwärzliche Kügelchen, die der Exkretionsblase die so auffallende schwarze Färbung verleihen und die nach ihrem Verhalten gegen Farbstoffe als Kalkverbindungen aufzufassen sind. Der Vorderpol der Exkretionsblase, wie schon oben erwähnt, entsendet jederseits je ein schmales Exkretionskanälchen, das nicht weit von dem entsprechenden Körperrand wellenartig verläuft und bis auf die Höhe des Pharynx zu verfolgen ist (Fig. 4). Bei den mit Alaunkarmin

gefärbten Larven sind auch die Anlagen einiger Geschlechtsdrüsen zu sehen (Fig. 5). Beiderseits der Exkretionsblase und dicht seiner Wand anliegend sitzen die Anlagen der beiden Hoden. Diese Anlagen stellen zwei kleine (s. Tabelle I) rundliche Zellenanhäufungen dar, die schräg zueinander stehen, in der Weise nämlich, daß die Anlage des linken Hodens höher als die des rechten Hodens gelegen ist. Ebenso sind am Oberrand der Exkretionsblase noch zwei Zellengruppen in der Größe der Hoden wahrzunehmen, die in der Medianlinie des Körpers gelagert sind. Von diesen beiden Zellengruppen, die dicht aneinander stehen, ist die linke Zellengruppe als die Anlage des Keimstockes und die rechte als die Anlage des Receptaculum seminis zu betrachten. Von der Anlage des Keimstockes nach oben und in der Medianlinie des Körpers verläuft auf der Rückenseite des Bauchnapfes eine Zellreihe, die etwa auf dem Niveau des Lumens des Bauchnapfes in zwei kleinere Zellreihen sich gabelt, welche ein wenig voneinander entfernt bis zum Vorderrand des Bauchnapfes aufsteigen und hier wieder in der Medianlinie zusammenfließen. Diese Zellreihen erscheinen bei den mit Alaunkarmin gefärbten Totalpräparaten durch ihre stark tingierten Kerne als punktierte Linien. Die linke Zwischenreihe ist als die erste Anlage des Uterus und die rechte als die erste Anlage des Ductus ejaculatorius zu betrachten. Die mediale Zellreihe, also diejenige, die von dem Niveau des Keimstockes bis auf die Höhe des Lumens des Bauchnapfes verläuft, scheint die gemeinsame Anlage des Uterus und Ductus ejaculatorius zu sein. Die Stelle am Vorderrand des Bauchnapfes, wo die Anlagen des Uterus und Ductus ejaculatorius zusammenfließen, ist als die erste Anlage eines Genitalporus aufzufassen.

Was die Widerstandsfähigkeit der Larven von *Opisthorchis felineus* und auch von den anderen hier unten zu besprechenden Larven von *Pseudamphistomum danubiense* und *Metorchis albidus* gegen verschiedene Einflüsse betrifft, so sei hier für alle diese Opisthorchiidenlarven folgendes erwähnt. Die in den Fischen befindlichen enzystierten Opisthorchiidenlarven scheinen noch mehrere Tage nach dem Absterben ihrer Zwischenwirte lebendig zu bleiben. So konnte ich in der Sommerzeit bei Fischen, die während 8 bis 10 Tagen auf Eis aufbewahrt waren, immer nur lebendige Larven beobachten.

Selbst bei ziemlich verfaulten Fischen konnte ich noch lebende Opisthorchiidenlarven nachweisen.

Ebenso gelang es mir im Winter bei Fischen, die einige Tage so zu sagen halb gefroren waren, lebendige Larven aufzufinden, die bei Fütterungsversuchen an Tieren sich als entwicklungsfähig erwiesen.

Um die interessante Frage der Widerstandsfähigkeit der Opisthorchiidenlarven bei gesalzenen Fischen zu lösen, konnte ich bis jetzt leider nicht genügend zahlreiche Versuche anstellen; trotzdem scheint mir aus unten folgendem Versuch hervorzugehen, daß die genannten Larven in den gesalzenen Fischen gleich sterben. So fand ich bei den Blicken, die nach der üblichen Methode gesalzen waren, 10 Tage später in der Muskulatur nur solche Opisthorchiidenlarven, welche in der Zyste zusammengeballt lagen und somit nicht die ganze Zyste ausfüllten. Die Larven waren bewegungslos, ihr Körper war nicht mehr durchsichtig, so daß die inneren Organe selbst bei starker Vergrößerung gar nicht wahrnehmbar waren. Also allem Anschein nach handelte es sich um schon abgestorbene Opisthorchiidenlarven.

Die aus der Muskulatur der Fische entnommenen Opisthorchiidenlarven konnte ich, besonders wenn sie noch von etwas Fischfleisch umgeben waren, in physiologischer Kochsalzlösung eine Woche lang lebendig erhalten; die von der Kapsel befreiten Larven hingegen, also die enzystierten Larven die nur mit einer hyalinen Membran versehen sind, gehen viel rascher zu Grunde, und fand ich dieselben in physiologischer Kochsalzlösung schon nach 1—2 Tagen abgestorben. In diesen beiden Fällen konnte ich auch die Beobachtung machen, daß die in den Zysten eingeschlossenen Larven niemals die Zysten verlassen. Hier sei auch betont, daß ich vielmals enzystierte Opisthorchiidenlarven in physiologischer Kochsalzlösung mehrere Tage, manchmal bis zu zwei Wochen, aufbewahrt habe, ohne daß ich auch nur einmal eine Ausschlüpfung dieser Larven aus ihren Zysten beobachten konnte, wie dies Kobayashi bei den Larven von *Clonorchis sinensis* beobachten zu können glaubte, wie wir unten sehen werden.

Die aus den Zysten herausgenommenen und in physiologischer Kochsalzlösung gelegenen Opisthorchiidenlarven sind nur einige Stunden am Leben zu erhalten.



Jetzt gehen wir zur morphologischen Entwicklung der Larven von *Opisthorchis felineus* zum geschlechtsreifen Wurm über.

Um die morphologische Entwicklung dieser Larven in den verschiedenen Entwicklungsstadien verfolgen zu können, sind von mir mehrere Versuche an jungen Hunden angestellt worden, in der Weise nämlich, daß ich die Versuchstiere einmal mit mehreren Schleihen oder Alanden, bei welchen ich vorher das Vorkommen von Opisthorchiidenlarven nachweisen konnte, gefüttert und nachher die Versuchstiere in verschiedenen Zeitfristen zwecks Sammlung der Würmer getötet habe. So geschah es öfters, daß ich aus einem einzigen Versuchstier neben den jungen Exemplaren von *Opisthorchis felineus* auch die von *Pseudamphistomum danubiense* herausbekommen konnte.

Opisthorchis felineus 3 Stunden nach der Fütterung.

Bei einem Hund, der Fischfleisch (etwa 250 g), das mit in Rede stehenden Opisthorchiidenlarven behaftet war, gefressen hatte, fand ich bei sorgfältiger Untersuchung des breiigen Inhalts des Magens neben anderen Trematodenlarven auch einige enzystierte Opisthorchiidenlarven, die aus der Fischmuskulatur losgelöst waren und deren bindegewebige Kapsel schon verdaut war, also Opisthorchiidenlarven, die bloß in der hyalinen Membran eingeschlossen waren. Freie Opisthorchiidenlarven habe ich in dem Mageninhalt vergebens gesucht. Bei der weiteren Untersuchung des in 70% Alkohol konservierten Darminhalts konnte ich 2 freie Opisthorchiidenlarven finden; leere Zystenhüllen fand ich hier trotz genauerer Untersuchung nicht vor. Aus der Gallenblase sammelte ich noch 6 junge Opisthorchiiden (*Opisthorchis felineus* und *Pseudamphistomum danubiense*); aus der Leber dagegen konnte ich keine Larve herausbekommen.

Nach diesem Experiment ist ohne Zweifel anzunehmen, daß die Opisthorchiidenlarven im Magen von der Muskulatur losgelöst werden, und daß ihre äußere bindegewebige Kapsel verdaut wird. Die nur von der hyalinen Membran eingeschlossenen Larven werden dann in den Darm getrieben; hier wird auch die hyaline Membran gelöst und somit die Larven frei gelegt. Drei Stunden nach der Fütterung sind die ersten Opisthorchiidenlarven schon in der Gallenblase angelangt.



In dieser Beziehung halte ich es für interessant, die Ansicht Kobayashis, betreffs des Vorgangs, wie die Larven von *Clonorchis sinensis* in ihrem Endwirt ins Freie gelangen, und ebenso die Versuche, auf welche dieser Forscher seine Meinung gestützt hat, hier wie folgt anzuführen: „And it is very probable that the distome comes out bursting the wall of the cyst by its own exertion not through the action of the digestive fluids of the stomach or the intestine of the host. In this connection it is interesting, to note the following instance. The crushed meat of the fish containing the cysts was soaked in the water for several hours; many cysts were isolated from the muscle fibres and a day or two later all of the distomes were out of the cyst and found dead.“ An diesen Versuchen Kobayashis scheint mir sehr merkwürdig, wie die enzystierten *Clonorchis*larven aus dem zerrissenen Fischfleisch bloß dadurch, daß sie mehrere Stunden im Wasser gelegen hatten, von der Muskulatur sich selbst loslösen und ebenso wie sie nach 1—2 Tagen von selbst aus ihren Zysten ins Wasser gelangen konnten. Ich jedoch konnte dies, wie schon oben erwähnt, bei der Larve von *Opisthorchis felineus*, einer der *Clonorchis sinensis* sehr nahe stehenden Opisthorchiide, nicht beobachten, obschon ich mehrmals enzystierte Larven von *Opisthorchis felineus*, die in kleinen Muskelwürfeln sich befanden, oder bloß enzystierte Larven im Wasser (physiologischer Kochsalzlösung) mehrere Tage aufbewahrt habe. Ich sah immer in diesen Fällen, daß die Muskulatur nach mehreren Tagen zu einer schleimigen Masse verändert war, die Zysten aber blieben immer von dem veränderten Fleisch umgeben; die Larven aber haben niemals ihre Zysten verlassen. Ich glaube mithin, daß bei dem Versuche von Kobayashi die Zysten von der Muskulatur und die Larven von den Zysten während der Zerreißung des Fischfleisches losgelöst waren, nicht aber, daß das Verweilen des Fleisches im Wasser dies alles verursacht hat. Also scheint mir die Meinung von Kobayashi, daß die Larven von *Clonorchis sinensis* in dem Endwirt sich aktiv aus ihren Zysten befreien können, und daß mithin der Darmsaft auf die Zysten keine Wirkung hat, unwahrscheinlich; dies um so mehr, als nach meinem oben angeführten Versuchen anzunehmen ist, daß die Larven nicht aktiv, sondern passiv, also nach Lösung der hyalinen Zystenhülle durch den Darmsaft, freigelegt werden.



Opisthorchis felineus 10 Stunden nach der Fütterung.

Bei der Autopsie eines Hundes, die 10 Stunden nach der Fütterung mit Opisthorchiidenlarven enthaltendem Fischfleisch stattfand, sammelte ich im ganzen 14 junge Opisthorchiiden *(Opisthorchis felineus* und *Pseudamphistomum danubiense)*, darunter 13 Exemplare aus der Gallenblase und nur ein einziges Exemplar aus der Leber. In dem Darminhalt war kein solches *Distomum* zu finden. Damit ist erwiesen, daß 10 Stunden nach der Fütterung alle Opisthorchiidenlarven, die im verzehrten Fischfleisch vorhanden waren, in der Gallenblase angelangt sind, und daß die Wanderung dieser Larven von der Gallenblase nach den Gallengängen der Leber schon begonnen hat. Hier sei auch gesagt, daß der Lieblingssitz der erwachsenen *Opisthorchis felineus* und des unten zu besprechenden *Pseudamphistomum danubiense* nicht die Gallenblase, sondern die Gallengänge der Leber sind.

Nach dem Köpermaße und ihrer inneren Organisation sind diese 10 Stunden alten Opisthorchiiden von ihren entsprechenden Larven beinahe nicht zu unterscheiden. Die in der Exkretionsblase der Larve befindlichen Kalkkörperchen sind bei diesen jungen Opisthorchiiden noch nicht ganz verschwunden.

Opisthorchis felineus 24 Stunden nach der Fütterung. (Fig. 6).

Der größte Teil der *Opisthorchis felineus* ist schon in den Gallengängen der Leber angesiedelt. Sie messen 0,65 mm in der Länge und 0,11 mm in der Breite[1]). Die Exkretionsblase ist jetzt birnförmig gestaltet mit dem verjüngten Teil nach hinten gerichtet ihr Vorderende ist schon etwas mehr als beim Larvenstadium von dem Bauchnapf entfernt; die in der Exkretionsblase in so reicher Zahl vorhandenen Kalkkörperchen sind hier nicht mehr zu sehen. Die Anlagen der Genitaldrüsen sind besser zu erkennen. Die Anlage des Keimstockes sitzt nicht so dicht am Vorderende der Exkretionsblase, die Anlage des Receptaculum seminis ist nach links und etwas hinter dem Keimstock gelegen. Von der Anlage

[1]) Die bei den Entwicklungsstadien dieses Distomum und auch bei dem weiter zu besprechenden *Pseudamphistomum danubiense* und *Metorchis albidus* (beginnend mit dem Stadium von 24 Stunden) angegebenen Maße sind immer nur solche, die bei den in 70 % Alkohol konservierten Tierchen gefunden wurden.

des Uterus und Ductus ejaculatorius sieht man hier zwei Zellreihen, von denen eine unmittelbar am Vorderrand des Keimstockes und die andere eine kleine Strecke vor dem Keimstock beginnt. Diese Zellreihen laufen dicht nebeneinander und parallel in der Medianlinie bis zum Hinterrand des Bauchnapfes. Von dieser Stelle an entfernen sie sich von einander und steigen nach oben auf dem Rücken des Bauchnapfes beiderseits des Lumens dieses Organs bis zum Vorderrand desselben wo sie in den Genitalporus zusammenfließen.

Opisthorchis felineus 3 Tage nach der Fütterung (Fig. 7).

Die Exemplare von *Opisthorchis felineus* betragen in diesem Entwicklungsstadium 0,80 mm Länge und 0,16 mm Breite im Vorderkörper und 0,10 mm Breite im Hinterkörper. Die Exkretionsblase ist schmal geworden, sie hat eine zylindrische Form und wird am Vorderende in zwei Nebenstämme geteilt. Die Anlagen des Uterus und Ductus ejaculatorius sind hier durch je zwei nebeneinander parallel verlaufende Zellreihen angedeutet. Von dem Receptaculum seminis nach der Rückenfläche des Körpers sieht man eine geschlängelt verlaufende Zellreihe, die als die Anlage eines Laurerschen Kanals zu betrachten ist.

Opisthorchis felineus 5 Tage nach der Fütterung (Fig. 8).

Im allgemeinen wachsen die Exemplare von *Opisthorchis felineus* bis zu diesem Stadium hauptsächlich in der Längsrichtung. Sie sind schlanke Tierchen von 1,26 mm Länge, im Vorderkörper breiter (0,19 mm) als im Hinterkörper (0,14 mm) Der Hinterkörper ist hier länger als der Vorderkörper, und somit lagert der Bauchnapf vor der Körpermitte. In diesem Entwicklungsstadium ist also das Verhältnis der Länge zwischen Vorder- und Hinterkörper umgekehrt, als bei den ersten Stadien, und zwar dadurch hervorgerufen, daß bis jetzt der Hinterkörper viel mehr als der Vorderkörper in der Länge zugenommen hat (s. Tabelle II). Ebenso beginnen in dieser Entwicklungsperiode die Stacheln auf der Haut abzufallen, im Vorderkörper jedoch sind sie noch vorhanden. Der Verlauf der Exkretionsblase ist schon S-förmig. Die Anlagen der oben erwähnten Geschlechtsdrüsen sind hier schon vergrößert und besser von dem umgebenden Gewebe abgegreuzt. Das Receptaculum seminis, welches bis zum dritten Tage wie eine rundliche



Zellanhäufung aussah, ist hier als eine dünnwandige Blase wahrzunehmen. Die Anlagen der weiblichen und männlichen Ausführungsgänge erscheinen in diesem Stadium als gewundene Zellstränge, die auf dem Querschnitt aus etwa 4 dicht aneinander liegenden Zellen bestehen, die eine quadratische Figur bilden.

Opisthorchis felineus 7 Tage nach der Fütterung (Fig. 9).

Die schlanken *Opisthorchis felineus* des vorigen Stadiums sind hier besonders im Hinterkörper breiter geworden. Die Exemplare erreichen eine Länge von 1,36 mm und eine Breite von 0,25 mm in beiden Körperteilen. Die Oberfläche des Körpers ist schon nackt, da alle Stacheln abgefallen sind. Die charakteristische Lappung der Hoden des erwachsenen *Opisthorchis felineus* ist schon hier bei dem vorderem Hoden durch 4 und bei dem hinteren durch 5 Einkerbungen angedeutet. In diesem Entwicklungsstadium gleichen die noch jungen Exemplare von *Opisthorchis felineus* ihren Erwachsenen schon ziemlich gut.

Opisthorchis felineus 10 Tage nach der Fütterung (Fig. 10).

Die jungen *Opisthorchis felineus* sind 1,79 mm lang und 0,39 mm breit. Die Einteilung in Vorder- und Hinterkörper ist hier auch durch je eine leichte Einbiegung der Seitenränder des Körpers auf dem Niveau des Bauchnapfes angedeutet. Die Lappung der Hoden ist in dieser Entwicklungsperiode schon zum großen Teile ausgeführt. Der Mehlissche Körper und der Laurersche Kanal sind auch gut zu sehen. Der Uterus erscheint hier als ein gewundener Kanal, dessen Wandung durch eine ziemlich dicke Zellschicht gebildet wird. Die Querschlingen des Uterus reichen seitlich noch nicht bis zu den Darmschenkeln. In diesem Stadium treten auch die Dotterstöcke auf, und zwar als dicht zueinander stehende Zellen, welche durch ihre mit Alaunkarmin stark tingierten Kerne in beiden Seitenfeldern leicht wahrzunehmen sind. Die Anordnung dieser Dotterzellen zu Follikeln und die Anreihung derselben in 8 charakteristische Gruppen jedes Seitenfeldes der erwachsenen Tierchen ist hier nicht deutlich ausgeprägt. Die beiden Dottergänge sehen bei den gefärbten Totalpräparaten wie Zellketten aus, die sich je eine jederseits vom Keimstock bis zum Hinterende der Dotterstöcke in der Querrichtung erstrecken. Das Dotterreservoir ist noch nicht ausgebildet.



Opisthorchis felineus 12 Tage nach der Fütterung.

Die Körperform dieser Exemplare ist lanzettförmig, vorne zugespitzt und hinten abgerundet, also genau wie bei den erwachsenen *Opisthorchis felineus*. Sie messen in diesem Entwicklungsstadium 3,03 mm in der Länge, von der 0,91 mm für den Vorderkörper und 2,12 mm für den Hinterkörper zu rechnen sind; die Breite beträgt 0,48 mm auf der Höhe des Bauchnapfes und 0,55 mm auf dem Niveau des Keimstockes. Die volle Ausbildung der Follikel und ihre Anordnung in 8 charakteristische Gruppen jedes Seitenfeldes ist hier schon vollendet. Die Dottergänge und das Dotterreservoir sind ebenso ausgebildet und mit Dotterzellen erfüllt. Das sackförmige Receptaculum seminis ist noch leer, dagegen ist der Hinterteil des Ductus ejaculatorius, der hier als Vesicula seminalis fungiert, schon mit Sperma gefüllt. Die Querschlingen des Uterus erstrecken sich seitlich bis zu den Darmschenkeln, ohne dieselben zu überschreiten. Die Wand des Uterus ist eine dünne und transparente Membran, die noch blaß gefärbte Kerne besitzt. Ebenso ist der Uterus mit vielen Eiern ausgefüllt, die in den oberen Uterusschlingen bis auf die Höhe des Bauchnapfes zu sehen sind. Die Eier messen in den hinteren Uterusschlingen etwa 0,028 mm in der Länge und 0,014 mm in der Breite. Nach diesen Charakteren ist anzunehmen, daß *Opisthorchis felineus* 12 Tage nach der Fütterung seine morphologische Entwicklung bis zur Geschlechtsreife schon durchgemacht hat.

In den Fäces der Versuchstiere konnte ich die Eier von *Opisthorchis felineus* erst am 30. Tage nach der Fütterung auffinden. Die Zahl der Eier, welche die ganz erwachsenen Exemplare von *Opisthorchis felineus* täglich abtreiben, scheint eine recht große zu sein; so fand ich während meiner Versuche bei einer Katze, die in der Leber nur 17 große Exemplare von Opisthorchis felineus beherbergte, mehrmals in den aus den Fäces hergestellten Präparaten unter einem Deckglas 5—7 Eier.

Ich halte es auch für wichtig, hier folgenden Fall von *Opisthorchiasis*-Infektion, welcher zeigt, wie früh die Gallengänge der infizierten Tiere durch *Opisthorchis felineus* und *Pseudamphistomum danubiense* gereizt und verändert werden, anzuführen. Es handelt sich um einen Hund, aus dessen Leber ich 7 Tage nach der Infektion 177 junge Opisthorchiiden, und zwar 22 Exemplare von



Opisthorchis felineus und 155 von *Pseudamphistomum danubiense*, herausbekommen konnte. Die Gallengänge dieses Hundes waren schon etwas und mit einer schleimigen graugrün gefärbten Flüssigkeit erfüllt, die bei Pressung der Leber aus den Gallengängen in reichlicher Menge heräusquoll. Die Tatsache, daß der Hund ein junges Tier und niemals krank gewesen war, läßt annehmen, daß die erwähnte Veränderung der Leber nur durch die genannten Opisthorchiiden und in so kurzer Frist verursacht war.

* * *

Vergleichen wir jetzt die von mir erwähnten Charaktere der Larve von *Opisthorchis felineus* mit den von Kobayashi angegebenen Charakteren der Larve von *Clonorchis sinensis* und deren morphologische Entwicklung zu einander, so ergibt sich daraus folgendes. Erstens, was die Charaktere der Larve von *Opisthorchis felineus* und *Clonorchis sinensis* betrifft, so finden wir, daß neben den Charakteren, die diesen beiden Larven gemeinsam sind, noch manche große Differenzen in der Lagerung der Anlagen der Genitaldrüsen und in der Andeutung der Anlagen der weiblichen und männlichen Ausführungsgänge existieren, wodurch diese zwei Opisthorchiidenlarven, die sich sonst nahe stehen sollen, sich soweit von einander entfernen. Ferner sehen wir, daß diese beiden Opisthorchiidenarten die morphologische Entwicklung ihrer Organe mit Ausnahme des Receptaculum seminis und der Dotterstöcke beinahe in derselben Zeitperiode vollenden, und daß somit der Eintritt der Geschlechtsreife von *Opisthorchis felineus* und *Clonorchis sinensis* in derselben Zeit, also 12 Tage nach der Fütterung, stattfindet.

Da, wie gesagt, die Unterschiede zwischen den Larven von *Opisthorchis felineus* und *Clonorchis sinensis* betreffs Lagerung und Andeutung der Genitalien wie auch in Bezug auf die Entwicklung einiger ihrer Genitalorgane so große sind, wie sie zwischen zwei so nahe stehenden Opisthorchiidenarten nicht bestehen sollen, so drängt sich von selbst eine eingehende Erörterung über die Möglichkeit dieser differenziellen Charaktere auf.

So gibt Kobayashi bei der Beschreibung der Larve von *Clonorchis sinensis* an, daß die Anlagen der Hoden, des Keimstockes und der Dotterstöcke zwischen dem Vorderrand der Exkretionsblase und dem Hinterrand des Bauchnapfes gelegen sind. In der Fig. 2.,



die eine von Kobayashi mit Alaunkarmin gefärbte *Clonorchis*larve darstellt, sieht man, daß die beiden Hoden nebeneinander und dicht am Vorderpol der Exkretionsblase sitzen, daß der Keimstock unmittelbar über den Hoden und die zwei Dotterstöcke vor demselben und beiderseits des Keimstockes lagern. Ich glaube, daß die beiden rundlichen Zellmassen, die Kobayashi als die Hoden betrachtet hat, nichts anderes sind, als die Anlagen des Keimstockes und des Receptaculum seminis; die Anlagen der Hoden, die Kobayashi sicherlich nicht gesehen hat, sollen nicht über dem Niveau der Exkretionsblase, sondern viel hinter und beiderseits der Exkretionsblase liegen. Die Tatsache, daß der japanische Forscher die Hoden der Larve von *Clonorchis sinensis* nicht wahrnehmen konnte, scheint mir garnicht wunderbar, da die Anlagen dieser männlichen Geschlechtsdrüsen auch bei der Larve von *Opisthorchis felineus* ziemlich schwer zu entdecken sind, und zwar deshalb, weil sie sehr klein sind und manchmal so dicht an der Wand der Exkretionsblase sitzen, daß diese an dieser Stelle eingebuchtet wird und so zum großen Teil die Hoden in das Lumen der Exkretionsblase hineinragen. Wenn wir jetzt bedenken, daß bei den gefärbten Larven auch die in der Exkretionsblase vorhandenen Kalkkörperchen sich färben, so konnten die Hoden leicht übersehen werden.

Was die anderen Zellmassen betrifft, die Kobayashi als die Anlagen des Keimstockes und der Dotterstöcke aufgefaßt hat, so sind dieselben, so weit ich aus seinen Figuren 2, 16 und 17 schließen kann, wahrscheinlich, als Zellgruppe der Anlagen des Uterus und Ductus ejaculatorius zu betrachten. Es wäre ja sonst fraglich, wie bei der Larve von *Clonorchis sinensis* die Anlagen der Dotterstöcke zwischen den Darmschenkeln liegen können, während bei den erwachsenen *Clonorchis sinensis* an derselben Stelle überhaupt keine Dotterstöcke vorhanden sind. Ebenso ist es nicht zu erklären, wie Kobayashi die Anlagen der Dotterstöcke bei der Larve wahrnehmen konnte, während er bei den anderen vorgeschrittenen Entwicklungsstadien des Wurmes die Dotterstöcke bis zum 16. Tage nicht mehr gesehen hat?

Auch die Behauptung von Kobayashi, daß die Anlagen des Uterus und Ductus ejaculatorius bei der Larve von *Clonorchis sinensis* als zwei Kanäle wahrnehmbar sind, scheint mir nicht richtig zu sein. So sehen wir bei seiner Fig. 16, die ein 3 Tage altes Exemplar darstellt, daß die Anlagen der erwähnten Organe



nicht durch Kanäle, sondern durch punktierte Linien angedeutet sind. Also wenn nicht einmal bei den ersten Entwicklungsstadien die Anlagen des Uterus und Ductus ejaculatorius Kanäle, sondern Zellreihen darstellen, um so weniger können beim Larvenstadium die Anlagen dieser Organe durch Kanäle angedeutet sein.

Die Ursache, daß Kobayashi das Receptaculum seminis bei der morphologischen Entwicklung von *Clonorchis sinensis* bis zum 7. Tage nicht sehen konnte, ist darauf zurückzuführen, daß dieses Organ beim Larvenstadium und ebenso bei den ersten Entwicklungsstadien bis etwa 3 Tage nach der Fütterung nicht sackartig, wie Kobayashi es finden wollte, aussieht, sondern als eine rundliche Zellenanhäufung wahrnehmbar ist.

Endlich meint Kobayashi, daß bei *Clonorchis sinensis* die Eierbildung zwischen 12.—15. Tage beginnt: „The egg-formation begins between the twelveth and fifteenth day etc". und weiter behauptet er, daß die Dotterstöcke vor dem 16. Tage schwer zusehen sind: „The vitellaria can hardly be recognizable until the sixteenth day". Also sollen die Eier vor der Ausbildung der Dotterstöcke gebildet sein? Dies wäre ja sehr merkwürdig, da doch die Dotterstöcke wichtige Drüsen sind, die bei der Eierbildung sich beteiligen und man gewiß nicht annehmen kann, daß sie später als die Eier ausgebildet werden. Sicherlich treten bei *Clonorchis sinensis* wie auch bei *Opisthorchis felineus* die Dotterstöcke viel früher als am 16. Tage, und zwar etwa schon am 10. Tage nach der Fütterung, auf.

Kurz gesagt, glaube ich garnicht fehl zu gehen, wenn ich annehme, daß nicht nur die morphologische Entwicklung, sondern auch die Charaktere der Larven von *Clonorchis sinensis* und *Opisthorchis felineus* gleich sind. Ich hoffe, daß Kobayashi durch eine Nachprüfung der *Clonorchis*-Exemplare sich wird überzeugen können, daß in seiner sonst interessanten Arbeit manche Fehler vorhanden sind, die er beseitigen muß.

Die Larve von Pseudamphistomum danubiense und ihre morphologische Entwicklung zum erwachsenen Wurm.

Die eingekapselten Larven von *Pseudamphistomum danubiense* (Fig. 11) sind größer als von *Opisthorchis felineus;* sie messen etwa 0,42—0,54 mm in der Länge und 0,27—0,35 mm in der Breite; ohne die Kapsel, also nur mit der hyalinen Membran versehene Zysten sind 0,35—0,40 mm lang und 0,23—0,29 mm



breit. Ebenso sind die Larven von *Pseudamphistomum danubiense* größer und kräftiger gebaut (s. Tabelle I) als die von *Opisthorchis felineus*; sie messen in frischem Zustand 0,70 mm in der Länge und 0,17 mm in der Breite; die in 70% Alkohol mäßig geschüttelten Larven (Fig. 12) sind 0,69 mm lang und 0,17 mm breit. Wie bei der Larve von *Opisthorchis felineus*, ist auch hier der Vorderkörper länger (0,38 mm) als der Hinterkörper (0,31 mm), und somit liegt der Bauchnapf hinter der Körpermitte. Bei dieser Larvenart sind auf der Haut dicht stehende Stacheln bis nahe dem Hinterende des Körpers wahrzunehmen. Der Mund- und Bauchnapf sind gleich groß oder der Bauchnapf ist eine Spur größer. Der Pharynx ist hier mehr in die Länge gestreckt, und der darauffolgende Oesophagus ist ebenso lang wie der Pharynx. Also ist der Oesophagus bei der Larve von *Pseudamphistomum danubiense* kürzer als bei der Larve von *Opisthorchis felineus*, und somit sitzt die Darmgabelung bei ersterer Larvenart vom Bauchnapf mehr entfernt als bei letzterer. Die Höhestellung der Darmgabelung bei der Larve von *Pseudamphistomum danubiense* ist in der Differenzierung dieser Larvenart von der Larve von *Opisthorchis felineus* als ein Hauptmerkmal zu betrachten. Die Darmschenkel laufen bis zum Hinterende des Körpers, in deren Nähe sie blind endigen. Die Form und Lage der Exkretionsblase und ihrer schmalen Exkretionskanälchen verhalten sich wie bei der Larve von *Opisthorchis felineus*. Von den Geschlechtsdrüsen sind die Anlagen der beiden Hoden zu sehen, und zwar als rundliche Zellenanhäufungen, die durch ihre mit Alaunkarmin stark gefärbten Kerne beiderseits der Exkretionsblase wahrnehmbar sind. Die Anlagen der Hoden sind hier beinahe doppelt so groß wie bei der Larve von *Opisthorchis felineus* und stehen nicht so schief zu einander wie bei letzterer Larvenart; bei *Pseudamphistomum danubiense* liegt nämlich der linke Hode nur eine Spur höher als der rechte Hode. Die Verschiedenheit in der Größe und Lage der Anlagen der Hoden sind auch wichtige differentielle Charaktere beider Larvenarten. Gleich vor der Exkretionsblase und in der Medianlinie des Körpers liegen die Anlagen des Keimstockes und des Receptaculum seminis etwa schräg zueinander als kleine und rundliche Zellenanhäufungen mit stark tingierten Kernen, und zwar der Keimstock links und das Receptaculum seminis rechts und etwas niedriger als der Keimstock. Von der Anlage des



Keimstockes nach oben läuft eine geschlängelte Zellreihe, die sich bis zum Hinterrand des Bauchnapfes in der Medianlinie des Körpers befindet, dann ist sie bis in die Nähe des Vorderrandes des Bauchnapfes etwas rechts davon zu sehen; hier gabelt sich diese Zellreihe in zwei kleine Zellreihen, welche unmittelbar vor dem Bauchnapf und in der Medianlinie sich wieder mit einander vereinigen. Diese Zellreihen sind ebenso wie bei der Larve von *Opisthorchis felineus* als die ersten Anlagen des Uterus und Ductus ejaculatorius und ihrer am Vorderrand des Bauchnapfes gelegenen Verbindungsstelle als die erste Anlage eines Genitalporus zu betrachten.

Die morphologische Entwicklung der Larve von *Pseudamphistomum danubiense* ist wie folgt:

Pseudamphistomum danubiense 3 und 10 Stunden nach der Fütterung.

Ebenso wie die Larven von *Opisthorchis felineus* sind auch die Larven von *Pseudamphistomum danubiense* 3 Stunden nach der Fütterung teils auf dem Wege nach der Gallenblase und teils schon in diesem Organ angelangt. 10 Stunden nach der Fütterung sind alle im verschluckten Fischfleisch vorhanden gewesenen Larven von *Pseudamphistomum danubiense* in der Gallenblase angesiedelt und im Beginn ihrer Auswanderung nach den Gallengängen der Leber.

Nach der Körpergröße und dem Fortschritt in der Entwicklung der inneren Organe sind diese 10 Stunden alten *Pseudamphistomum danubiense* von ihren entsprechenden Larven beinahe nicht zu unterscheiden. In der Exkretionsblase sind die Kalkkonkremente noch zu sehen.

Pseudamphistomum danubiense 24 Stunden nach der Fütterung (Fig. 13).

Diese jungen *Pseudamphistomum danubiense* messen 0,89 mm Länge und 0,19 mm Breite (auf dem Niveau des Bauchnapfes). Die Form des Körpers ist im allgemeinen spindelförmig, der Hinterkörper ist etwas schmäler als der Vorderkörper. Bei den mit Alaunkarmin gefärbten Exemplaren sieht man im Körperparenchym eine reichliche Anzahl von Zellen mit stark tingiertem Kernen, die



besonders unter der Haut haufenweise gelegen sind und welche junge Muskelzellen zu sein scheinen. Die Exkretionsblase ist birnförmig gestaltet und frei von Kalkkonkrementen geworden. Der nach hinten gerichtete verjüngte Teil der Exkretionsblase ist ein wenig vor seiner Mündung in den Exkretionsporus und auf einer kleinen Strecke von einer Schicht von dicht stehenden Zellen, deren Kerne mit Alaunkarmin sich stark färben, umgeben, welche die erste Anlage der Muskulatur des wulstig aufgetriebenen Hinterendes der erwachsenen *Pseudamphistomum danubiense* darstellt. Der Exkretionsporus liegt am Hinterende des Körpers, und zwar mehr der Bauchfläche genähert. Die Anlagen des Uterus und Ductus ejaculatorius sind durch je zwei dicht nebeneinander verlaufende Zellreihen angedeutet.

Pseudamphistomum danubiense 48 Stunden nach der Fütterung.

Die 38 Stunden alten Exemplare von *Pseudamphistomum danubiense* sind weder in Bezug auf Größe noch bezüglich Fortschritt in der morphologischen Entwicklung der inneren Organe von den Exemplaren des vorigen Stadiums zu unterscheiden.

Pseudamphistomum danubiense 3 Tage nach der Fütterung (Fig. 14).

Die Exemplare von *Pseudamphistomum danubiense* erreichen in diesem Entwicklungsstadium 1,03 mm in der Länge und 0,19 mm in der Breite in den beiden Körperteilen. Die Form des Körpers ist hier langgestreckt, vorne etwas verjüngt und hinten abgerundet. Die Exkretionsblase ist in ihrem Verlauf größtenteils zylindrisch geworden. Die muskulöse Zellschicht um den Hinterteil der Exkretionsblase erstreckt sich hier von dem Niveau der blinden Enden der Darmschenkel bis zum Exkretionsporus und hat ebenso in der Dicke zugenommen. Die Anlagen der Geschlechtsdrüsen sind vergrößert und schon mit einer Membrana limitans versehen. Die Hoden liegen rückwärts von den Darmschenkeln und größtenteils von denselben überlagert. Der Keimstock und das Receptaculum seminis liegen schon vor der Exkretionsblase. Die Anlagen des Uterus und Ductus ejaculatorius erscheinen als gewundene Zellstränge. Der Uterus windet sich von dem Keimstock zuerst



nach hinten bis zum Vorderende der Exkretionsblase, dann nach vorne in quer verlaufenden Schlingen, die seitlich die Darmschenkel erreichen, bis auf die Mitte des Bauchnapfes; von dieser Stelle läuft der Uterus neben dem Ductus ejaculatorius bis zum Genitalporus.

Pseudamphistomum danubiense 4 Tage nach der Fütterung.

Von diesem Entwicklungsstadium des *Pseudamphistomum danubiense* besitze ich ein einziges Exemplar, dessen Vorderende leider abgeschnitten ist, trotzdem konnte ich bei diesem Exemplar die interessante Beobachtung machen, daß die Dotterstöcke auf beiden Seitenfeldern schon aufgetreten sind, und zwar als Follikel, die von dem umgebenden Gewebe noch nicht scharf abgegrenzt sind und sich durch ihre mit Alaunkarmin stark gefärbten Kerne bemerkbar machen.

Pseudamphistomum danubiense 5 Tage nach der Fütterung (Fig. 15).

In dieser Entwicklungsperiode haben die *Pseudamphistomum danubiense* 1,03 mm Länge und 0,21 mm Breite, sind also nur etwas breiter als die des vorigen Stadiums. Die Körpergestalt ist kegelförmig, vorne verjüngt und hinten etwa quer abgestutzt. Der Verlauf der Exkretionsblase zwischen den beiden Hoden ist schon S-förmig geworden. Die muskulöse Zellschicht um den Hinterteil der Exkretionsblase hat in der Dicke zugenommen. Alle Geschlechtsdrüsen sind bedeutend vergrößert. Die globulösen Hoden stehen schräg zu einander und sind nur durch die schmale Exkretionsblase getrennt. Das Receptaculum seminis erscheint hier als ein dickwandiger Sack, dessen Wandung aus einer Zellschicht gebildet wird, welche durch ihre mit Alaunkarmin stark tingierten Kerne bei flüchtiger Betrachtung dem ganzen Receptaculum seminis noch ein drüsiges Aussehen verleihen. Die Dotterstöcke sind als rundliche und gut entwickelte Follikel, die in jedem Seitenfeld in 10—12 Gruppen angeordnet sind, wahrzunehmen. Die Dotterstöcke haben aber bis jetzt keine Dotterzellen geliefert, und die Dottergänge sind noch ganz leer. Der strangförmige Uterus des vorigen Stadiums ist schon mit einem schmalen Lumen und einer ziemlich dicken Wandung versehen, die aus einer Zellschicht, deren Kerne mit Alaunkarmin sich stark färben, aufgebaut wird. Der Uterus steigt



nach vorne bis etwa auf die Höhe der Vorderenden der Dotterstöcke auf, dann kehrt er nach hinten zur Geschlechtsöffnung zurück. Der Ductus ejaculatorius besitzt wie der Uterus ein schmales Lumen und eine Wandung, die aber viel dicker als beim Uterus ist, und zwar dadurch, daß die Wand dieses männlichen Ausführungsganges von dem Niveau des Hinterendes des Bauchnapfes bis nahe zum Genitalporus aus etwa 3 Zellschichten gebaut zu sein scheint, sodaß der Ductus ejaculatorius, bei den gefärbten Totalpräparaten und von der Rückenseite betrachtet, durch die in seiner Wandung gelegenen stark tingierten Kerne auf den ersten Blick ins Auge fällt. Dieses eigentümliche Aussehen des Ductus ejaculatorius ist darauf zurückzuführen, daß bei dieser Distomumart zwischen Vesicula seminalis und Ductus ejaculatorius im engeren Sinne die für die Gattung *Pseudamphistomum* so charakteristische Pars musculosa eingeschaltet ist, deren Längs- und Ringmuskulatur hier durch die zwei inneren Zellschichten angedeutet sind. Nach der Körperform und ebenso nach der Form und Lage der inneren Organe gleichen diese jungen *Pseudamphistomum danubiense* ihren Erwachsenen so sehr, daß eine Verwechslung mit anderen Opisthorchiidenarten ausgeschlossen ist.

Pseudamphistomum danubiense 6 Tage nach der Fütterung.

Die Körpergröße beträgt 1,24 mm in der Länge und 0,28 mm in der Breite. Der Bauchnapf sitzt nur etwas hinter der Körpermitte, und dies kommt dadurch zustande, daß bei dieser Distomumart, wie auch bei *Opisthorchis felineus*, in den ersten Entwicklungsstadien der Hinterkörper immer mehr als der Vorderkörper in der Länge zunimmt (s. Tabelle II). Die beiden muskulösen lappenförmigen Fortsätze, die bei den erwachsenen *Pseudamphistomum*arten vor dem Bauchnapf, und zwar je einer jederseits des Genitalporus, sich befinden, sind hier an der angegebenen Stelle nur als kleine Fortsätze, die auf die Bauchseite sehr wenig emporragen, wahrzunehmen. Freilich sind hier diese muskulösen Fortsätze wegen ihrer Kleinheit nur bei starker Vergrößerung zu entdecken. Das quer abgestutzte Hinterende des Körpers ist in diesem Entwicklungsstadium etwas trichterförmig ausgehöhlt. Die muskulöse Zellschicht, die um den Hinterteil der Exkretionsblase lagert, hat den größten Teil des Hinterendes des Körpers in Anspruch genommen. Die Hoden sind mächtig entwickelt und so sehr einander genähert,



daß die zwischen ihnen verlaufende Exkretionsblase ventralwärts verlagert wird. Die Dotterstöcke haben schon viele Dotterzellen abgesondert, die mit gelb gefärbten Kernen (Schalenmaterial) beladen sind und die Dottergänge und das Dottereservoir stark ausfüllen. Das Receptaculum seminis ist dünnwandig geworden und enthält mehrere Dotterzellen. Der Uterus besitzt ein geräumiges Lumen und eine transparente Wand. Die Uterusschlingen erstrecken sich lateral über die Darmschenkel bis zu den Dotterstöcken hinaus, und enthalten neben einer großen Zahl von Dotterzellen noch einige solche Eier, die 0,015—0,024 mm in der Länge und 0,011 bis 0,013 mm in der Breite betragen und allem Anscheine nach als sogenannte abnormale Eier aufzufassen sind. Die Vesicula seminalis ist ebenso wie der Uterus dünnwandig und mit wenig Sperma versehen. Die in der Wandung der Pars musculosa der erwachsenen *Pseudamphistomum danubiense* vorhandene Längs- und Ringmuskulatur ist hier schon etwas zu sehen. Um die Längsmuskulatur, die wie ja bekannt nach außen liegt, ist eine Zellschicht mit stark gefärbten Kernen wahrzunehmen, die nach vorne in die Wand des Ductus ejaculatorius und nach hinten in die Wandung der Vesicula seminalis übergeht.

Nach diesen Charakteren ist anzunehmen, daß in diesem Entwicklungsstadium die Kopulation von *Pseudamphistomum danubiense* stattfindet. Die Tatsache, daß in dem Uterus und in dem Receptaculum seminis Dotterzellen zu sehen sind, ist vielleicht dadurch zu erklären, daß gleich nach der Kopulation, also im Beginn der Eierbilduug, die Lieferung von Eizellen aus dem Keimstock viel langsamer als die Ablösung von Dotterzellen aus den Dotterstöcken ausgeführt wird und so die im Überschuß abgesonderten Dotterzellen durch Uterus und Receptaculum seminis nach außen abgetrieben werden.

Pseudamphistomum danubiense 7 Tage nach der Fütterung (Fig. 16).

Diese Exemplare sind 1,36 mm lang und 0,31 mm breit. Die zwei lappenförmigen Fortsätze vor dem Bauchnapf sind hier besser als beim vorigen Stadium zu sehen. Von den Genitalorganen stehen die beiden noch rundlichen Hoden so dicht einander genähert, daß sie mit ihren inneren Rändern in Berührung gekommen zu sein scheinen. Der kugelige Keimstock sitzt in der Medianlinie



des Körpers. Das nach rechts und hinter dem Keimstock gelegene Receptaculum seminis enthält ein wenig Sperma und nur einige Dotterzellen. In dem Uterus sind viele Eier, unter denen auch einige von normaler Form und Größe, die 0,028—0,030 mm in der Länge und etwa 0,015 mm in der Breite messen, wahrzunehmen; dagegen sind Dotterzellen in den Uterusschlingen nicht mehr zu entdecken, sodaß in diesem Entwicklungsstadium eine Übereinstimmung zwischen der Aktivität des Keimstockes und der Dotterstöcke schon erreicht ist.

Also 7 Tage nach der Fütterung ist *Pseudamphistomum danubiense* als geschlechtsreif zu betrachten. Da aber der Bauchnapf noch nicht vor der Körpermitte gelagert ist und die am Hinterende des Körpers sitzende Höhle seinen äußeren Rand noch nicht wulstig aufgetrieben hat, wie dies bei erwachsenen Tierchen geschieht, ist anzunehmen, daß die 7 Tage alten Exemplare von *Pseudamphistomum danubiense*, obschon geschlechtsreif, doch noch nicht ganz ausgewachsen sind.

Pseudamphistomum danubiense 10 Tage nach der Fütterung.

Die Tierchen messen 1,43 mm in der Länge und 0,39 mm in der Breite. Der Vorderkörper ist hier kürzer (0,69 mm) als der Hinterkörper (0,73 mm), und somit liegt der Bauchnapf bei dieser Entwicklungsperiode etwas vor der Körpermitte. Die beiden Hoden sind elliptisch geworden, und der rechte Hode ist eine Spur größer als der linke. Der Uterus erstreckt sich vorne bis etwas über das Niveau der Dotterstöcke und ist nur mit normalen Eiern erfüllt. Der Keimstock ist etwas nach rechts von der Medianlinie verschoben und teilweise von den Uterusschlingen verdeckt. Das Receptaculum seminis ist mit Sperma versehen und ebenso wie der Keimstock von einigen Querschlingen des Uterus überlagert. Der Laurersche Kanal mündet auf der Dorsalseite des Körpers, und zwar in der Medianlinie auf dem Niveau des Hinterrandes des Keimstockes. Die eigentümliche Muskulatur um den Hinterteil der Exkretionsblase hat das ganze Hinterende des Körpers in Anspruch genommen. Der Rand der trichterförmigen Höhlung des Hinterendes ist wulstig aufgetrieben, und der Bauchteil dieses Randes wird nach außen und ventralwärts umgeschlagen, wodurch die Höhlung und die im Grunde dieser Höhlung mündende



Exkretionsblase, die bis in diesem Stadium endständig und der Bauchfläche mehr genähert waren, hier bauchständig zu sein scheinen. Meiner Meinung nach ist die Mündung der Exkretionsblase bei Pseudamphistomumarten mehr als endständig oder als eine Stufe zwischen end- und ventralständig zu betrachten.

Während der morphologischen Entwicklung dieses Distomum konnte ich die Beobachtung machen, daß die am Hinterende des Körpers befindliche Höhle durch eine progressive Erweiterung des Hinterteils der Exkretionsblase, und zwar durch die Wirkung der besonderen Muskulatur, die um den Hinterteil der Exkretionsblase gelegen ist, entsteht. Die Tatsache, daß bei den erwachsenen *Pseudamphistomum danubiense* die in Rede stehende Höhlung als eine auf der Bauchfläche, und zwar hinter den Hoden, gelegene trichterförmige Einsenkung der Haut aussieht, ist dadurch zu erklären, daß, wie gesagt, der Bauchrand der Höhle nach außen und ventralwärts umgeschlagen ist.

Pseudamphistomum danubiense 12 Tage nach der Fütterung.

Diese reifen Exemplare von *Pseudamphistomum danubiense* messen 1,51 mm in der Länge und 0,40 mm in der Breite (auf dem Niveau des Keimstockes). Das Verhältnis der Länge zwischen den beiden Körperteilen und auch die Lagerung des Bauchnapfes vor der Körpermitte sind hier genau wie bei den erwachsenen Tierchen. So beträgt der Vorderkörper 0,71 mm und der Hinterkörper 0,80 mm in der Länge. Die lappenförmigen Fortsätze vor dem Bauchnapf sind bei diesem Stadium schon bei schwacher Vergrößerung gut zu sehen. Der Uterus ist prall mit Eiern gefüllt und das Receptaculum seminis voll von Sperma. Diese letzteren beiden Organe sind beinahe gänzlich von den Uterusschlingen verdeckt.

Schließlich, wenn *Pseudamphistomum danubiense* 7 Tage nach der Fütterung geschlechtsreif wird, ist es erst am 12 Tage als ganz ausgewachsen zu betrachten.

(Schluß im nächsten Heft).



Neue Literatur.

(Der Redaktion zur Besprechung eingesandt.)

Schubert, B., J. Buchs Praktikum der pathologischen Anatomie für Tierärzte und Studierende. 4. Aufl. Berlin (R. Schoetz) 1914. Preis ungebunden 4 M., gebunden 5 M.

Bekanntlich hat Schütz durch die Übertragung Virchowscher Grundsätze auf die Untersuchung von Tierleichen eine streng wissenschaftliche Sektionstechnik für die Tiermedizin geschaffen, aber sein Verfahren nie selbst in Buchform veröffentlicht. Die Schützschen Lehren wurden dezennienlang außer durch die Sezierübungen und das lebendige Wort des Meisters durch Ueberlieferung verbreitet, wozu wesentlich auch Nachschriften der Bemerkungen, die Schütz bei seinen Demonstrationen zu machen pflegte, beitrugen. Es war unter diesen Umständen sehr zu begrüßen, daß ein ehemaliger Schüler von Schütz, Buch, es um die Mitte der Neunziger Jahre unternahm, die Schütz sche Sektionstechnik nebst den zugehörigen Erläuterungen des verdienten Lehrers in Form eines kurzgefaßten Leitfadens weiteren tierärztlichen Kreisen zugänglich zu machen. Das was das Buch sche „Praktikum der pathologischen Anatomie" bot, waren also in der Hauptsache die Lehren von Schütz. Ich habe es stets als einen Mangel an dem Leitfaden empfunden, daß er dies nicht deutlicher zum Ausdruck brachte. Auch in der vorliegenden Neubearbeitung des Buch schen „Praktikums", die nach dem Tode des bisherigen Verfassers von Schubert vorgenommen wurde, ist dies nicht deutlich genug gesagt, wenn sich der Verfasser auch als Schüler von Schütz bekennt. Schubert hat das Buchsche „Praktikum" an vielen Stellen umgearbeitet. Überall merkt man das Bestreben heraus, die Darstellung im Rahmen des dem Werkchen gesteckten Zieles zu vervollständigen und abzurunden. Es ist dies gut gelungen. War das Werkchen schon früher recht zweckmäßig, so hat es durch die Schubert sche Neubearbeitung zweifellos noch an Brauchbarkeit gewonnen. Wertvoll sind auch die eingestreuten Beispiele von Sektionsbefunden. Das Buch kann Tierärzten und Studierenden als Führer bei Sektionen, namentlich des Pferdes, und zur Wiederholung der zugehörigen Lehren empfohlen werden. Wünschenswert würde es mir erscheinen, bei der nächsten Neuauflage die Zahl der Abbildungen zu vermehren; denn gerade für ein



Buch, das als „Praktikum" bezeichnet wird, genügen wenige Schemata nicht. Technische Anweisungen gewinnen durch bildliche Erläuterung wesentlich an Verständlichkeit. Abbildungen von pathologisch-anatomischen Veränderungen kommen weniger in Betracht, weil das Werkchen ja kein Lehrbuch der pathologischen Anatomie sein will und sein kann.

Ein Wort möchte ich mir noch gestatten über das in den letzten Jahren mehr und mehr hervortretende Bestreben, anatomische und pathologisch-anatomische Fachausdrücke zu verdeutschen, wie es sich auch bei Schubert zum Teil findet. Ich bin ein Gegner von überflüssigen Fremdwörtern, namentlich solchen, die lebenden Sprachen entnommen sind, und vertrete eine Verdeutschung in richtigen Grenzen. Für über diese Grenzen hinausgehend und für undurchführbar halte ich das Bestreben, die aus dem Lateinischen und Griechischen stammenden medizinischen Fachausdrücke durch deutsche Bezeichnungen zu ersetzen. Diese medizinischen Fachausdrücke sind seit langer Zeit Gemeingut der allen Völkern gemeinsamen Wissenschaft. Man kann sie auf eine Stufe stellen mit den lateinischen Tier- und Pflanzennamen, deren Berechtigung und Notwendigkeit unbestritten ist. Das Volk, das für sich medizinische Sonderbenennungen einführt, erschwert das Verständnis seiner Fachliteratur und bringt sich damit um einen Teil seines wissenschaftlichen Einflusses in der Welt. Man überlege sich doch einmal, wie schwer uns das Studium der Fachliteratur anderer Völker gemacht werden würde, wenn jedes die lateinischen und griechischen medizinischen Fachausdrücke von jetzt ab durch (zum Teil neugeschaffene) eigensprachige Bezeichnungen ersetzen wollte! Unbedingt maßgebend muß für jede Verdeutschung sein, nur das Fremdwort zu beseitigen, für das uns ein sprachlich richtiges, vollkommen sinngemäßes deutsches Wort zur Verfügung steht. Bei der Übertragung von Fachausdrücken kommt es in erster Linie darauf an, den in dem technischen Ausdruck liegenden Sinn richtig wiederzugeben. Wenn wir unter dieser Voraussetzung an eine Verdeutschung der lateinischen und griechischen medizinischen Fachausdrücke herangehen, so zeigt es sich, daß nur eine geringe Zahl von ihnen durch ein vollkommen gleichwertiges deutsches Wort ersetzt werden kann. Unter diesen Umständen hat es doch keinen Zweck, an die Verdeutschung dieser Fachausdrücke heranzugehen. Das Schubertsche Buch ist ein Beispiel dafür, wie eigenartig es sich ausnimmt, wenn man die medizinischen Fachausdrücke zum Teil verdeutscht, zum Teil unverdeutscht läßt. Auf der einen Seite spricht Schubert von der „Hauptschlagader", von „Schlagadern", „Blutadern", von „Haargefäßen" usw., während er auf der andern Seite Bezeichnungen wie „Kadaver" „seröse Häute", „Oedem", „Embolie", „Hypertrophie", verwendet. Dabei können die Ausdrücke „Blutadern" und „Haargefäße" vom fachwissenschaftlichen



Standpunkt[1]) keineswegs als einwandfreie Verdeutschungen der Wörter Venen und Kapillaren angesehen werden; denn die Schlagadern enthalten auch Blut, sind also doch ebenfalls Blutadern[2]), und unter „Haargefäßen" kann man auch die Gefäße der Haarpapille verstehen. Von den vorstehend genannten fremdsprachigen Fachausdrücken wäre am leichtesten das Wort „Kadaver" durch „Tierleiche" („Tierkörper") zu ersetzen, zumal es nicht einmal ausschließlich Fachausdruck ist. Aber merkwürdigerweise finden diejenigen Tierärzte, die das lebhafteste Bestreben zeigen, gegen fremdsprachige anatomische Fachausdrücke vorzugehen, ebenso wie das deutsche Viehseuchengesetz nichts dabei, das an sich schon unschöne Wort „Kadaver" weiter zu verwenden.

Am unglücklichsten ist der neuerdings von deutschen Tierärzten, auch von Schubert, viel gebrauchte Ausdruck „Zerlegung"[3]) für das, was man bisher mit „Sektion" oder „Obduktion" bezeichnete. Die Hauptschuld an der Einführung dieser mißglückten Verdeutschung tragen das neue deutsche Reichsviehseuchengesetz und seine Ausführungsvorschriften, obwohl das Wort auch bereits im früheren Reichsviehseuchengesetz vorkam. Zunächst stellt das Wort „Zerlegung" durchaus keine sinngemäße Verdeutschung der Worte „Sektion" oder „Obduktion" dar; denn bei der Sektion zerlegen wir den Tierkörper in den seltensten Fällen; das tut der Fleischer, wenn er den Tierkörper zum Zwecke der Abgabe des Fleisches an seine Kunden zerteilt. Der tierärztliche Sachverständige nimmt in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle hauptsächlich eine Oeffnung der Tierleiche vor und schreitet zu einer wirklichen Zerlegung einzelner Teile erst dann, wenn er hierzu besondere Gründe hat. Die richtige, sinngemäße Verdeutschung des Wortes „Sektion" („Obduktion") ist „Leichenöffnung", wie dieser Ausdruck von Menschenärzten, wenn es ihnen auf die deutsche Bezeichnung ankommt, und von einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen und Verordnungen[4]) stets gebraucht wird. Ferner ist die Verdeutschung „Zerlegung" auch deshalb sehr unglücklich gewählt, weil die Tierärzte sich mit ihr in einen Gegensatz zu der in der Menschenmedizin gebräuchlichen entsprechenden Bezeichnung stellen.

[1]) Vom sprachlichen Standpunkt mögen die angeführten deutschen Benennungen einwandfrei sein. Aber darauf kommt es bei der Verdeutschung technischer Ausdrücke, wie gesagt, allein nicht an.

[2]) Im Gegensatz zu Lymphadern (Lymphgefäßen).

[3]) Von dem Wort „Zerlegung" ausgehend, bezeichnet man den eine Obduktion ausführenden Tierarzt neuerdings sogar als „Zerleger". Auch bei Schubert kommt dieses unschöne, sinnwidrige Wort vor.

[4]) Vgl. z. B. die preußischen „Vorschriften für das Verfahren der Gerichtsärzte bei den gerichtlichen Untersuchungen menschlicher Leichen" vom 4. Januar 1905.

Die Tiermedizin, die doch einen Teil der Gesamtmedizin darstellt (insbesondere ist auch die pathologische Anatomie menschen- wie tiermedizinisches Gebiet), hat aber Grund, die nahe Verwandtschaft mit der Menschenmedizin tunlichst auch in ihren Fachausdrücken zum Ausdruck zu bringen, wie das auch bisher stets geschehen ist. Es heißt künstlich einen Gegensatz in den Fachausdrücken zwischen Menschen- und Tiermedizin schaffen, wenn man das Wort „Zerlegung" anwendet. Abgesehen davon, daß man den Menschenmedizinern nicht zumuten kann, das gute und richtige Wort „Leichenöffnung" zugunsten der sinnwidrigen „Zerlegung" aufzugeben (wenn eine deutsche Bezeichnung für „Sektion" oder „Obduktion" gebraucht werden soll), ist die Annahme des Wortes „Zerlegung" in der Menschenmedizin schon aus äußeren Gründen ganz unmöglich. Man stelle sich doch einmal vor, der Arzt wollte von den Anverwandten eines Verstorbenen die Zustimmung zur „Zerlegung" der Leiche einholen! — Kann man aber kein bezeichnendes deutsches Wort finden, was sowohl für die Sektion (Obduktion) des Menschen wie auch diejenige des Tieres paßt, so bleibe man doch bei dem alten Ausdruck „Sektion" (oder „Obduktion"), den die Menschenärzte nach wie vor verwenden. Dieser Ausdruck hat als Fremdwort in unserer Sprache mindestens die gleiche Berechtigung wie das Wort „Kadaver". Der Umstand, daß in einem für die Tierärzte wichtigen Gesetz statt „Sektion" („Obduktion") das Wort „Zerlegung" gebraucht wird, verpflichtet durchaus nicht, diese Bezeichnung blindlings unter die Fachausdrücke unserer gesamten Wissenschaft aufzunehmen. Denn seit wann hätte sich eine medizinische Wissenschaft ihre technischen Ausdrücke durch zum Teil unter dem Einfluß von Nichtfachleuten (Juristen, Abgeordneten) verfaßte Gesetzesparagraphen vorschreiben zu lassen?! Tierärzte, die in amtlicher Eigenschaft Berichte an vorgesetzte Behörden zu machen haben, mögen, wenn es verlangt wird, in ihren Schriftsätzen das Wort „Zerlegung" anwenden, aber im allgemeinen sollte es nicht gebraucht werden, und namentlich in wissenschaftlichen Arbeiten und Werken tierärztlicher Art sollte es nicht vorkommen. Hier sollte man sich ausschließlich der in der Gesamtmedizin üblichen wissenschaftlichen Fachausdrücke bedienen.

Joest.

Doflein, F., Lehrbuch der Protozoenkunde. 4. Auflage. Mit 1198 Abbildungen im Text. Jena (G. Fischer) 1916. Preis ungebunden 35,50 M., gebunden 40 M.

Nachdem das Dofleinsche Werk seit seinem ersten Erscheinen im Jahre 1909 zum zweiten und 1911 zum dritten Male aufgelegt worden ist, hat sein Verfasser, der bekannte Freiburger Zoologe, während vor den Grenzen des Breisgaues der Krieg tobte, die vierte Auflage neubearbeitet, die der Fischersche Verlag trotz des Krieges in geradezu



mustergültiger Weise herausgebracht hat. Der Verlag stellt seiner bekannten Leistungsfähigkeit dadurch, daß er den starken Band mit nahezu 1200 Textabbildungen jetzt während des Krieges in so tadel- loser Weise herzustellen vermocht hat, erneut das beste Zeugnis aus.

Daß die Protozoenkunde, abgesehen von den Zoologen, für den Tierarzt und Arzt eine sehr große Bedeutung besitzt, braucht nicht näher begründet zu werden. Neben der Bakteriologie bildet heutzutage die Kenntnis der pathogenen Protozoen die Grundlage der Ausbildung für die wissenschaftliche Seuchenbekämpfung. In besonderem Maße gilt dies für den veterinären und sanitären Tropendienst. Es ist eine bekannte Erscheinung, daß bei der Beschäftigung mit der medizinischpraktischen Seite der Protozoenkunde nur allzuleicht das Interesse für die allgemeine Naturgeschichte der Mikroparasiten verloren geht, wie es hinsichtlich der Bakterien bei der Mehrzahl der praktischen Bakteriologen leider schon lange der Fall ist. Unter diesen Umständen ist ein Werk wie das vorliegende in jeder Neuauflage doppelt dankbar zu begrüßen: denn es dient, abgesehen von seinem hohen zoologischen Wert, dazu, den Zusammenhang zwischen der rein zoologischen Protozoenforschung und der praktischen Beschäftigung des Tierarztes und Arztes mit den pathogenen Formen aufrecht zu erhalten.

Die neue Auflage des Dofleinschen Werkes ist erheblich umfänglicher wie ihre Vorgängerin. Sie bringt in ihren wesentlichsten Teilen eine gänzliche Neubearbeitung des Stoffes. Es ist dies, wie der Verfasser sagt, darin begründet, daß die vorhergehende Auflage in einer Übergangsperiode der Protozoenkunde entstand und diese widerspiegelte. Diese Übergangsperiode ist jetzt überwunden, und vieles hat sich geklärt, über das damals noch kein entscheidendes Urteil möglich war. Dies gilt namentlich von den Anschauungen über Protoplasma und Kerne, Fortpflanzung und Vererbung, von den Spirochaeten, von den Kokzidien usw. Streng geht der Verfasser mit nicht bewährten Angaben und Hypothesen Schaudinns und Hartmanns ins Gericht. Seine Einwände nehmen im Vorwort eine so scharfe Form an, wie man sie in einem Lehrbuch nur selten trifft. Ob die Kritik in diesem Maße berechtigt ist, kann hier nicht untersucht werden. Jedenfalls liest sich die Darstellung Dofleins im eigentlichen Text überzeugend.

Es sei gestattet, auf einzelne, hier besonders interessierende Punkte der Dofleinschen Darstellung kurz einzugehen.

In der Einleitung zum systematischen Teil des Werkes weist der Verfasser darauf hin, daß wir die primitivsten gegenwärtig existierenden Tiere nicht in den Rhizopoden erblicken dürfen, sondern daß am ehesten noch die Flagellaten sich mit der niedersten bekannten Gruppe von Organismen, den Bakterien, verknüpfen lassen. Letztere sind „ver-



einfachte Zellen, da sie zwar die für eine Zelle charakteristischen Substanzen, aber nicht in der den Zellen eigentümlichen Anordnung enthalten." „Sie entsprechen dem von Haeckel seinerzeit aufgestellten Begriff der Moneren: Organismen, deren Leib aus Protoplasma aufgebaut ist, die aber keinen differenzierten Zellkern, wohl aber diffus verteilte Keimsubstanzen enthalten."

Den gleichen Bau besitzen auch die Spirochäten, die eine Zeitlang den Protozoen zugerechnet wurden, deren Verwandtschaft mit letzteren jedoch viel weniger eng ist, als man „auf Grund Schaudinnscher Theorien und jetzt als unrichtig erkannter Angaben dieses Autors" annahm. Die Spirochäten bilden mit den Bakterien und einigen anderen Gruppen niederer Organismen die niedriger als die Protozoen und Protophyten organisierte Gruppe der monerenähnlichen Lebewesen. Dieser Umstand war für Doflein Anlaß, das bisher ausführlich behandelte Kapitel über Spirochäten stark zu kürzen, um Raum für eine breitere Darstellung der wichtigen Klasse der Mastigophoren (Flagellaten oder Geißelinfusorien) zu gewinnen.

Den monerenähnlichen Lebewesen unter Umständen anzuschließen sind auch die in neuerer Zeit viel erörterten Chlamydozoen, die man mit Unrecht auf Grund unzureichender Beobachtungen für Protozoen erklärt hatte. Doflein sagt „unter Umständen"; denn er hält es noch nicht für endgültig ausgemacht, daß die Chlamydozoen, deren Aufstellung und Umgrenzung von Prowazek herrührt, wirklich Organismen sind. „Bedenklich", sagt Doflein, „für die Deutung als Organismen scheint mir an ihrem Aussehen im mikroskopischen Bild nach Konservierung und Färbung ihre homogene Struktur, welche eher an Tröpfchen einer einheitlichen Substanz als an die fast stets granuliert erscheinende lebende Substanz erinnert."

Auch bezüglich des von Theiler als Parasit der Erythrozyten angesprochenen Anaplasma marginale äußert sich Doflein zweifelnd. Er sagt: „Es ist noch nicht sicher, ob es sich wirklich um einen Organismus handelt, und wenn es einer sein sollte, ist die Protozoennatur sehr fraglich. Manche Untersucher halten das Gebilde für einen normalen oder pathologischen Bestandteil des roten Blutkörperchens." — Zu diesen Untersuchern gehöre auch ich. Ich habe bereits vor einiger Zeit darauf hingewiesen, daß die Anaplasmen wahrscheinlich Kernreste der Erythrozyten im Sinne von Howell-Jolly-Körpern darstellen.

Bezüglich der Kokzidien und Hämosporidien hat Doflein viele frühere Annahmen, die sich auf Schaudinnsche Angaben und Hypothesen stützten, aufgegeben. „Es hat sich in den letzten Jahren herausgestellt, daß viele Angaben Schaudinns auf unrichtigen Beobachtungen und irrtümlichen Kombinationen nicht zu einer Tierart gehöriger Stadien be-



ruhten. Damit mußten viele der hypothetischen Vorstellungen hinfällig werden, welche er voreilig mit seinen Befunden verknüpft hatte. Vor allem gilt dies für seine Anschauungen über die Zusammenhänge der Trypanosomen und Hämosporidien."

Daß Doflein den Stauffacherschen „Erreger der Maul- und Klauenseuche", die „Aphthomonas infestans", im Texte nicht erwähnt hat, wird zweifellos allgemeinem Verständnis begegnen; denn die spezifische Natur der von Stauffacher beschriebenen Mikroorganismen kann durchaus nicht als erwiesen gelten, und die von ihm beschriebenen aus Blut der untersuchten Rinder gezüchteten Flagellaten scheinen, worauf Knuth bereits hingewiesen hat, mit den von ihm und seinen Mitarbeitern im Blute gesunder Rinder nicht selten nachgewiesenen Flagellaten übereinzustimmen.

Das Buch gibt einen vorzüglichen, auf eingehenster Durcharbeitung des Gebietes und eigenen Forschungen beruhenden Überblick über das ganze Reich der Protozoen und die sie beherrschenden Gesetzmäßigkeiten. Dabei berücksichtigt es in liebevoller und ziemlich ausführlicher Weise auch die pathogenen und parasitischen Formen.

Die Durchsicht des Werkes hat mich in jeder Hinsicht hoch befriedigt. Es gibt klare, erschöpfende Auskunft über alle Fragen auf dem Gebiete der Protozoologie und bringt fast in allen Kapiteln neue Anregungen. Eine besondere Freude war mir das Durchlesen des Allgemeinen Teiles. Die gesamte Darstellung wird belebt durch die vielen sehr guten Abbildungen.

Kein Arzt und Tierarzt, der sich mit Protozoenstudien beschäftigt, kann an diesem hervorragenden Werke vorübergehen. Es sei auf das dringendste zur Anschaffung und fleißigen Benutzung empfohlen.

Joest.

Malkmus, B., Grundriß der klinischen Diagnostik der inneren Krankheiten der Haustiere. 6. Aufl. Mit 67 in den Text gedruckten Abbildungen und einer Farbentafel. Leipzig (M. Jänecke) 1916. Preis gebunden 6 Mk.

Der Grundriß von Malkmus, in handlichem Taschenformat ausgegeben, erfreut sich ohne Zweifel bei Studierenden und auch bei Praktikern großer Beliebtheit, was auch daraus zu ersehen ist, daß nach noch nicht ganz drei Jahren eine neue Auflage, die sechste, erschien. Malkmus hat das Manuskript zu dieser „Kriegsausgabe" in schwerer Zeit, fern von seiner eigentlichen Wirkungsstätte im Felde bearbeitet; trotzdem war es ihm möglich, in dieser neuen Ausgabe einige Verbesserungen resp. Erweiterungen anzubringen (z. B. S. 43 über Hautrotz, S. 78 Volumen der einzelnen Atemzüge beim Pferd).

Aus dem Werke, das als Grundriß der klinischen Diagnostik der inneren Krankheiten aller Haustiere gedacht ist, spricht vor allem der



erfahrene Kliniker des Pferdes. Die Untersuchungsmethoden sind ausführlicher hauptsächlich für das Pferd wiedergegeben, während die übrigen Haustiere, insbesondere die kleinen Haustiere, an einzelnen Stellen auch die Wiederkäuer, etwas stiefmütterlich behandelt sind.

Auf einige Punkte möchte ich deshalb hier kurz hinweisen, vielleicht nimmt der Verf. später, in ruhigen und friedlichen Zeiten, Gelegenheit, sie bei einer Neuauflage seines Werkes gegebenenfalls zu berücksichtigen.

Meiner Erfahrung nach sind nicht nur bei kleinen Tieren, sondern auch beim Pferd und Rind bei der Auskultation des Herzens mit einem entsprechenden Phonendoskop abnorme Herzgeräusche viel besser zu differenzieren als dies mit der unmittelbaren Auskultation möglich ist (S. 19, S. 68). Reibungsgeräusche von den Haaren können höchstens den Anfänger stören, den Geübten nicht: sie sind übrigens durch Befeuchten der Haare event. durch geringes Einfetten derselben meistens zu umgehen. Ein kurzer Hinweis auf den Unterschied zwischen Paresen und Ataxien wäre bei der Besprechung des Ganges (S. 24, 25) erwünscht. Fig. 7 könnte als nicht charakteristisch ausschließlich für kalbefieberkranke Kühe in Wegfall kommen. Die ältere zoologische Benennung von einigen Hautparasiten, wie Dermatophagus, Dermatokoptes, Acarus folliculorum (S. 39, 40), wäre durch neuzeitliche Bezeichnungen, wie Chorioptes, Psoroptes, Demodex folliculorum zu ersetzen. Bei der Besprechung der pflanzlich-parasitären Hautkrankheiten (S. 41) wäre die Mikrosporie zu erwähnen. Bei der Untersuchung des Herzens (S. 66) ist bei kleinen Tieren, abgesehen von den angegebenen Methoden der Herzuntersuchung durch Palpation, Perkussion und Auskultation, auch die Inspektion der Herzgegend von großem Belang. Dabei sind alle diese Untersuchungsmethoden nicht nur links und vergleichsweise nur einmal rechts, sondern stets auch rechts auszuführen und wenn irgend möglich beim stehenden Hund.

Der Satz: „Je kleiner das Tier, desto mehr Atemzüge macht es“ (S. 76) entspricht nicht den wirklichen Verhältnissen, wenn man z. B. bedenkt, daß 30 Atemzüge pro Minute beim Rind noch gut als normal angesehen werden können, während hingegen dieselbe Anzahl von Atemzügen beim Huhn oder Papagei sicher auf einen abnormen Zustand in den Respirationswegen hinweist. Erwähnenswert wäre ferner die Inspektion und Palpation des Thorax bei kleinen Tieren, vor allem bei Hunden, vor der Perkussion der Brusthöhle (S. 102). Diese beiden Untersuchungsmethoden geben uns vielfach bei diesen Tieren wertvolle Winke für die Diagnose. Bei den Abbildungen Nr. 36, 37, 38, 40, 41 dürfte die Bezeichnung der Interkostalräume die Orientierung über die verschiedenen Perkussionsgebiete wesentlich erleichtern. Bei allen den Abbildungen, die sich hiervon auf Pferd und Rind beziehen,



ist die untere Grenze des Perkussionsfeldes für die Lungen zu weit nach abwärts (sternalwärts) eingezeichnet. In Abb. 38 erscheint der obere hintere Winkel des Perkussionsfeldes für die Lungen beim Hunde viel zu spitz und ist die Herzdämpfung zu hoch. Daß bei kleinen Tieren der Perkussionsschall der Lunge normal schon tympanitisch ist (S. 105), ist in den meisten Fällen nicht zutreffend; nur bei ganz kleinen und sehr jungen Hunden und Katzen ist dies mitunter der Fall. Die Palpation der Bauchhöhle ist am besten beim stehenden Hunde möglich; ein abwechselndes Aufrichten der Hunde hinten und vorn (S. 130) stößt oft auf Schwierigkeiten und ist unnötig. Die Abbildungen 47, 48 und 51 wären durch bessere zu ersetzen.

Die konjunktivale Tuberkulinimpfung (S. 204) liefert insbesondere bei tuberkulösen Pferden nach einer Zeit von 3 bis 5 Stunden deutlich positive Resultate.

Diese Anmerkungen sind natürlich nicht imstande, den Wert des 224 Seiten starken Buches in irgend einer Weise zu schmälern. Es verdient der Malkmussche Grundriß die wärmste Empfehlung für Studenten; aber auch für den Praktiker ist das Werk ein Wegweiser zur richtigen Diagnostizierung von inneren Krankheiten der Haustiere.

Jakob (Utrecht).

Verlagsbuchhandlung von Richard Schoetz. Berlin 1817—1917.

Die Verlagsbuchhandlung Richard Schoetz kann mit dem Beginn des Jahres 1917 auf ein Jahrhundert ihres Bestehens zurückblicken. Aus diesem Anlaß hat sie die im Titel bezeichnete, von G. Reich verfaßte hübsche Festschrift herausgegeben, die einen Überblick über die Geschichte des Hauses und die Leistungen des Verlages bringt. Der Begründer der Firma war Th. Ch. F. Enslin. Sie wurde weitergeführt von seinem Sohn A. Enslin, von dem sie auf R. Schoetz und nach dessen Tode auf den jetzigen Inhaber Martin Oldenbourg überging. Der Verlag hat, wie aus der anregend geschriebenen Abhandlung hervorgeht und wie in Fachkreisen allgemein bekannt ist, seit mehr als einem Vierteljahrhundert ganz besonders die tierärztliche Literatur gepflegt und zu ihrer Entwicklung wesentlich beigetragen. Der zukünftige Schreiber einer die letzten Dezennien umfassenden Geschichte der Veterinärmedizin wird diese Tatsache nicht in letzter Linie zu erwähnen haben, wenn von der Begründung der neuzeitlichen tierärztlichen Literatur die Rede ist. Das Verdienst, das sich der Verlag unter R. Schoetz und M. Oldenbourg um die Förderung der tierärztlichen Literatur erworben hat, erscheint um so größer, als er neben viel gekauften Büchern auch eine Reihe wissenschaftlich wertvoller Werke aufgenommen hat, von denen ein kaufmännischer Nutzen für ihn nicht zu erwarten war. So ist das stets großzügig ge-

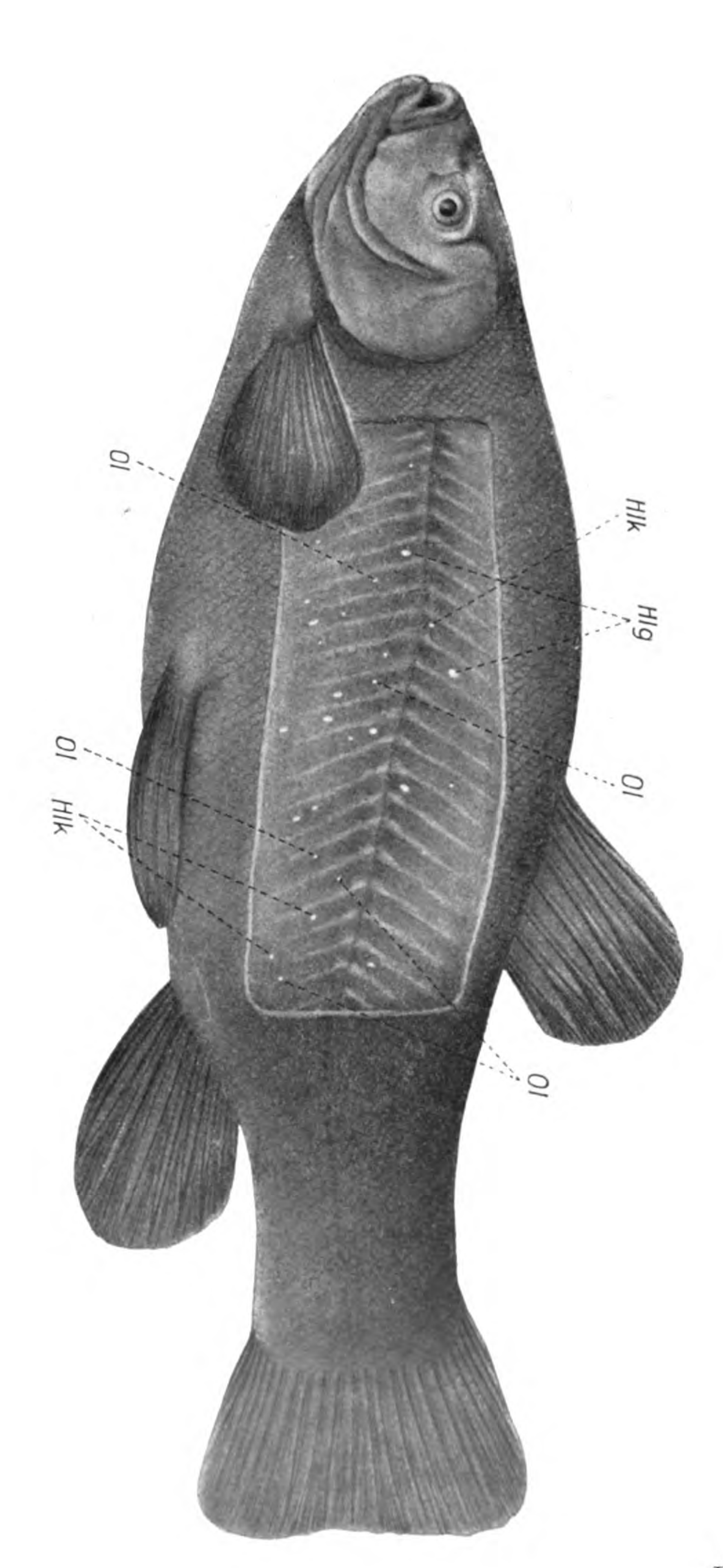
leitete Haus der größte veterinärmedizinische Verlag geworden, der neben humanmedizinischen Büchern nicht nur eine stattliche Anzahl von tierärztlichen Werken, sondern auch mehrere der besten tierärztlichen Zeitschriften herausgibt. Möge das mit der Tierheilkunde und den Tierärzten so eng verwachsene Geschäft im zweiten Jahrhundert seines Bestehens in gleicher Weise blühen und Früchte für die Tierheilkunde bringen, wie bisher. *Joest.*

Eber, A., Bericht über das Veterinär-Institut mit Klinik und Poliklinik bei der Universität Leipzig für die Jahre 1913 bis 1915. Berlin (R. Schoetz) 1916. Preis 2 M.

Veeartsenijkundige mededeelingen XIX. Departement van Landbouw, Nijverheid en Handel. Batavia 1916.

Schapers Taschenbuch der Tierärztlichen Hochschulen des Deutschen Reiches. XIV. Jahrg. 1916—1917 (Kriegsausgabe) Hannover (M. u. H. Schaper).

Ciurea, Distomenlarven.



L. Kugler gez.

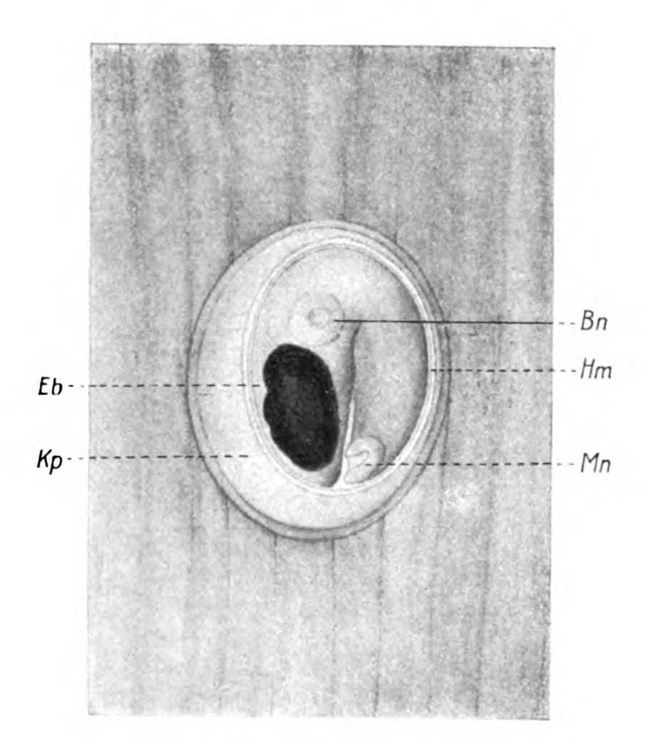


Fig. 11.

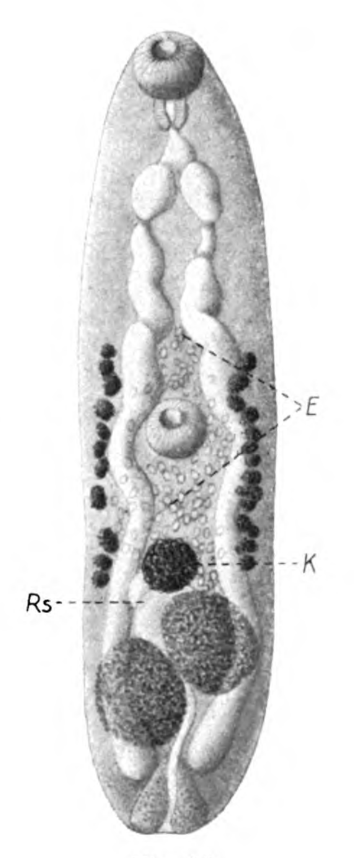


Fig. 16.

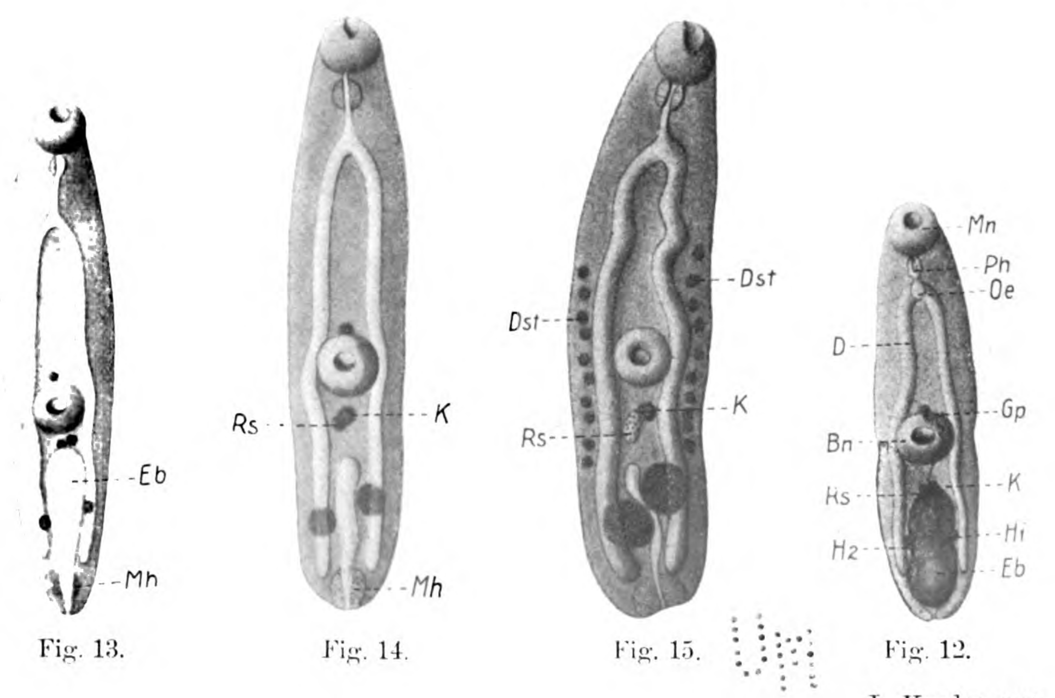


Fig. 13. Fig. 14. Fig. 15. Fig. 12.

L. Kugler gez.

Zeitschrift für Infektionskrankheiten, parasitäre Krankheiten und Hygiene der Haustiere.

Herausgegeben

von

Prof. **Dr. E. Joest,**
Obermedizinalrat und Direktor des Patholog. Instituts der Kgl. Tierärztl. Hochschule zu Dresden,

Prof. **Dr. R. v. Ostertag,**
Geh. Regierungsrat und Direktor der Veterinär-Abteilung des Kaiserl. Gesundheitsamts zu Berlin,

Sir **Dr. A. Theiler,**
Direktor der Tierärztlichen Forschungsinstitute der Südafrikanischen Union zu Pretoria,

Prof. **Dr. K. Wolffhügel,**
Direktor des Patholog. und Parasitolog. Instituts der Tierärztl. Hochschule zu Montevideo.

Achtzehnter Band. — 4./5. Heft.

(Schlußheft des 18. Bandes)



Berlin 1917.
Verlagsbuchhandlung von Richard Schoetz
Wilhelmstraße 10.

(Ausgegeben am 16. Juni 1917).



Die „Zeitschrift für Infektionskrankheiten, parasitäre Krankheiten und Hygiene der Haustiere" erscheint in zwanglosen Heften von wechselndem Umfang. Etwa dreißig Druckbogen bilden einen Band. Tafeln werden nach Bedarf beigegeben. Der Preis für den Band beträgt 20 Mk. (Einzelne Hefte werden nicht abgegeben.)

Beiträge werden mit 40 Mk. für den Druckbogen entschädigt. Außerdem werden den Herren Verfassern von Originalarbeiten 25 Sonderabdrücke unentgeltlich zur Verfügung gestellt. Eine größere Zahl von Sonderabdrücken wird in der Regel nicht angefertigt.

Alle Manuskripte, Korrekturen, Rezensionsexemplare und redaktionellen Anfragen sind zu senden an

Obermedizinalrat Prof. Dr. E. Joest in Dresden-A.,
Tittmannstr. 25.

Die zu Abbildungen bestimmten Zeichnungen werden auf besonderen vom Manuskript getrennten Blättern erbeten.

Inhalt.



Die Auffindung der Larven von Opisthorchis felineus, Pseudamphistomum danubiense und Metorchis albidus und die morphologische Entwicklung dieser Larven zu den geschlechtsreifen Würmern.

Von

J. Ciurea
in Piatra N. (Rumänien).

(Mit Tafel I—V und Tabelle II auf Tafel Va)

(Eingegangen am 6. Mai 1916.)

(*Schluß.*)

Die Larve von Metorchis albidus und ihre morphologische Entwicklung zum geschlechtsreifen Wurm.

Nach Auffindung der Larven von *Opisthorchis felineus* und *Pseudamphistomum danubiense* blieb mir nur die Larve von *Metorchis albidus* zu entdecken, um so die Larven aller Opisthorchiidenarten, die ich nach Fütterungsversuchen mit rumänischen Fischen an Hunden und Katzen herausbekommen konnte, kennen zu lernen. Bei meinen früheren Fütterungsversuchen mit Donaufischen habe ich festgestellt, daß die Blicke (*Blicca björkna*) von allen Cypriniden, welche meine Versuchstiere verzehrt haben, der einzige Fisch war, der die Infektion mit *Metorchis albidus* vermittelt hatte und somit als der Zwischenträger der Larven dieser Opisthorchiidenart zu betrachten ist. Ebenso war mir auch nach meinen vorigen Versuchen bekannt, daß bei der Blicke die Larven von *Metorchis albidus* gemeinsam mit den Larven von *Pseudamphistomum danubiense* vorkommen, und daß von diesen zwei Opisthorchiidenlarven die Larve von ersterer Distomumart viel seltener als die andere anzutreffen ist, da ich immer in der Leber der Versuchstiere neben mehreren Exemplaren von *Pseudamphistomum danubiense* nur wenige von *Metorchis albidus* sammeln konnte.



Infolgedessen stand mir zwecks Auffindung der Larven von *Metorchis albidus* nur die Blicke zur Verfügung. Bei dieser habe ich die genannte Larvenart gleich zu Beginn in der Muskulatur gesucht, und zwar nach derselben Methode, welche ich bei der Fahndung nach den Larven von *Opisthorchis felineus* und *Pseudamphistomum danubiense* in dem Muskelfleisch der Schleihe (*Tinca tinca*) und des Alandes (*Idus idus*) angewendet hatte.

In der Tat gelang es mir endlich, auch in dem Unterhautzellgewebe und in der Muskulatur der Blicke, besonders in der Oberschicht, einige enzystierte Opisthorchiidenlarven, die nach ihren Aussehen von denen, die in dem Muskelfleisch der Schleihe und des Alandes parasitieren, gar nicht abweichen, aufzufinden. Nach der Größe der Zysten der in der Muskulatur der Blicke vorhandenen Opisthorchiidenlarven konnte ich zwei Larvenformen unterscheiden, und zwar eine von der Größe der Larven von *Pseudamphistomum danubiense* und eine andere Larvenform in der Größe der Larve von *Opisthorchis felineus*. Da die größeren Opisthorchiidenlarven auch viel häufiger als die kleineren Opisthorchiidenlarven zu finden waren, nahm ich an, daß die größere Larvenart die Larve von *Pseudamphistomum danubiense* und die kleinere die Larve von *Metorchis albidus* darstellt.

Durch Experimente an Hunden, welche mit größeren und kleineren enzystierten Opisthorchiidenlarven aus der Muskulatur der Blicke gefüttert wurden, hat sich meine obige Vermutung als richtig erwiesen. Aus der Leber der Versuchstiere, die nur größere Opisthorchiidenlarven verschluckt haben, konnte ich nämlich einen Monat später nur reife *Peudamphistomum danubiense* und aus den Tieren, die kleinere Opisthorchiidenlarven verzehrt haben, nur *Metorchis albidus* herausbekommen.

Nach ihren Charakteren besetzt die Larve von *Metorchis albidus* eine Mittelstelle zwischen den Larven von *Opisthorchis felineus* und *Pseudamphistomum danubiense*. So haben die Larven von *Metorchis albidus* beinahe die Größe der Larve von *Opisthorchis felineus*; sie betragen mit der Kapsel 0,21—0,38 mm in der Länge und 0,14 bis 0,24 mm in der Breite, ohne die Kapsel sind sie 0,17—0,25 mm lang und 0,11—0,17 mm breit. Die von der Zyste befreite Larve von *Metorchis albidus* mißt etwa 0,53 mm in der Länge und 0,14 mm in der Breite; die in 70 proz. Alkohol mäßig geschüttelten Larven (Fig. 17) sind 0,49 mmlang und 0,10 mm breit. Die Larven von



Metorchis albidus unterscheiden sich von den Larven von *Opisthorchis felineus* erstens durch die Bestachelung der Haut, und zwar stehen die Stacheln bei ersterer Larvenart dicht aneinander bis zum Hinterende des Körpers, während bei letzterer Larvenform die Stacheln gleich hinter dem Bauchnapf durch weite Zwischenräume von einander getrennt sind. Ebenso ist bei *Metorchis albidus* der Oesophagus kürzer (ebenso lang wie der Pharynx) als bei *Opisthorchis felineus* (doppelt so lang wie der Pharynx), und somit liegt die Darmgabelung bei *Metorchis albidus* höher als bei *Opisthorchis felineus*. Die Anlagen der Hoden sind etwas größer als bei *Opisthorchis felineus* und stehen deutlich schräg zu einander. Mit Bezug auf die Höhenstellung der Darmgabelung gleicht die Larve von *Metorchis albidus* der von *Pseudamphistomum danubiense*. Diese beiden Opisthorchiidenlarven unterscheiden sich von einander nur dadurch, daß die erstere Larvenart kleiner und nicht so kräftig gebaut ist wie die letztere Larvenform. Noch ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zwischen den beiden Larvenarten ist auch die Stellung der Anlagen der Hoden beiderseits der Exkretionsblase, die bei der Larve von *Metorchis albidus* viel schräger zu einander gelegen sind als bei der Larve von *Pseudamphistomum danubiense*.

Die morphologische Entwicklung der Larve von *Metorchis albidus* kann man folgendermaßen skizzieren:

Metorchis albidus 3 und 10 Stunden nach der Fütterung.

3 Stunden nach der Fütterung der Versuchstiere mit dem betreffenden Fischfleisch kann man auch hier wie bei den Larven von *Opisthorchis felineus* und *Pseudamphistomum danubiense* die Beobachtung machen, daß die aus den ersten im Magen und Darm der Tiere verdauten Muskelteilen stammenden Larven von *Metorchis albidus* teils auf dem Wege nach der Gallenblase sich befinden, teils schon in der Gallenblase angelangt sind.

10 Stunden nach der Fütterung sind alle in der verzehrten Fischmuskulatur vorhanden gewesenen Larven von *Metorchis albidus* in der Gallenblase angesiedelt und befinden sich schon auf dem Wege der Wanderung nach den Gallengängen der Leber. Ebenso wie die anderen Opisthorchiidenlarven sind auch die Larven von *Metorchis albidus* 10 Stunden nach der Fütterung bezüglich der Größe und Entwicklung der inneren Organisation von den soeben aus der Zyste befreiten Larven beinahe nicht zu unterscheiden.



Metorchis albidus 24 Stunden nach der Fütterung (Fig. 18).

Langgestreckte Tierchen von 0,64 mm Länge und 0,15 mm Breite. Die Darmschenkel reichen bis zum Hinterende des Körpers. Die Exkretionsblase ist birnförmig geworden und mündet auf der Bauchseite des Körpers dicht hinter dem Niveau der blinden Enden der Darmschenkel (etwa 0,033 mm vom Hinterende entfernt). Die Anlagen der Genitaldrüsen sind vergrößert. Die Hoden sind größtenteils von den Darmschenkeln überlagert. Die Anlagen des Uterus und Ductus ejaculatorius sind durch je zwei Zellenreihen angedeutet, die bis zum Hinterrand des Bauchnapfes nebeneinander sich schlängeln, hier im spitzen Winkel von einander sich entfernen und so auf die Dorsalseite des Bauchnapfes bis zum Vorderrand dieses Organs sich begeben, wo sie in einer kleinen und in der Medianlinie gelegenen Zellengruppe, die die Anlage des Genitalporus darstellt, endigen.

Metorchis albidus 4 Tage nach der Fütterung (Fig. 19).

Die Exemplare von *Metorchis albidus* erreichen in diesem Entwicklungsstadium eine Länge von 0,86 mm und eine Breite von 0,19 mm auf der Höhe des Bauchnapfes und 0,23 mm am Hinterende des Körpers. Im allgemeinen besitzen die 4 Tage alten Exemplare von *Metorchis albidus* etwa eine spatelförmige Gestalt, die an die erwachsenen Exemplare erinnert; sie sind deshalb von den gleich alten Exemplaren von *Opisthorchis felineus* und *Pseudamphistomum danubiense* schon leicht zu unterscheiden. Durch das Längenwachstum des Körpers, das bis zu dieser Entwicklungsperiode in dem Hinterkörper mehr als in dem Vorderkörper hervortritt, werden hier diese beiden Körperteile gleichlang, und somit ist der Bauchnapf in der Körpermitte gelegen. Die Haut ist nicht mehr mit Stacheln sondern mit kleinen Schüppchen bedeckt. Die Darmschenkel laufen bis zu Hinterende des Körpers, hier biegen sie sich gegeneinander, in der Weise daß ihre blinden Enden die Wand der Exkretionsblase erreichen. Die Exkretionsblase ist schon zylindrisch und hat einen S-förmigen Verlauf. Von den beiden mächtig entwickelten Hoden ist der hintere Hode ein wenig größer als der vordere. Dicht vor dem vorderen Hoden und etwas nach rechts sitzt der kugelige Keimstock. Hinter dem Keimstock zwischen ihm und dem vorderen Hoden



einerseits und dem rechten Darmschenkel andererseits ist das sackförmige Receptaculum seminis gelagert, das kleiner ist als der Keimstock und in dessen dicken zelligen Wandungen noch mit Alaunkarmin blaß gefärbte Kerne wahrzunehmen sind. In diesem Entwicklungsstadium treten auch hier wie bei *Pseudamphistomum danubiense* in den Seitenfeldern des Körpers die Dotterstöcke auf, und zwar als vereinzelte Zellen, die durch ihre mit Alaunkarmin stark tingierte Kerne zu entdecken sind, und welche von der Höhe der Darmgabelung bis zum Niveau des Keimstockes sich erstrecken. Die Anlagen des Uterus und Ductus ejaculatorius sind als Zellstränge wahrnehmbar.

Metorchis albidus 5 Tage nach der Fütterung (Fig. 20).

Die Exemplare von *Metorchis albidus* sind größer geworden, sie messen 1,08 mm in der Länge und 0,25 mm in der Breite auf dem Niveau des Bauchnapfes und 0,37 mm in dem ganz deutlich spatelförmig verbreiterten Hinterende. In diesem Stadium nimmt der Vorderkörper mehr als der Hinterkörper an Länge zu, und somit kommt der Bauchnapf wieder etwas hinter die Körpermitte zu liegen. Die Hoden sind etwa elliptisch geworden und weisen auf ihrem Außenrand schon einige leichte Einkerbungen auf; sie liegen im Hinterkörper dicht einander genähert. Die Wand des Receptaculum seminis ist hier dünn und durchsichtig. Neben dem Keimstock und an der linken Seite ist der Mehlissche Körper zu bemerken. Auf den beiden Seitenfeldern sind die Anlagen der Dotterstöcke in dieser Entwicklungsperiode durch eine größere Zahl von Zellen als beim vorigen Stadium vertreten, die bei starker Vergrößerung etwa zu Follikeln gruppiert erscheinen. Die Anlagen des Uterus und Ductus ejaculatorius sind mit einer dicken Wandung und schmalem Lumen versehen. Der Uterus läuft zuerst nach links von dem Keimstock und nach unten bis zum Vorderrand des vorderen Hodens, dann steigt er nach vorne bis eine Strecke vor dem Bauchnapf und von hier zum Genitalporus. Die Querschlingen des Uterus erstrecken sich lateral bis über die Darmschenkel.

Metorchis albidus 7 Tage nach der Fütterung (Fig. 21).

Metorchis albidus erreicht in diesem Stadium 1,44 mm in der Länge, von der 0,63 mm dem Vorderkörper und 0,81 mm dem

Hinterkörper zuzuschreiben sind; die Breite des Körpers beträgt 0,34 mm vor dem Bauchnapf und 0,56 mm auf dem Niveau des Keimstockes. Die Körperform dieser Exemplare ist ganz ähnlich der der erwachsenen *Metorchis albidus*. Der Bauchnapf sitzt nach vorne ziemlich weit von der Körpermitte entfernt. Alle Genitaldrüsen sind schon reif geworden und ihre Ausführungsgänge voll ausgebildet. Das Receptaculum seminis ist noch leer. Die Einkerbung der Hoden ist deutlich ausgeführt. Die Dotterstöcke haben mehrere Dotterzellen in die Dottergänge abgesondert. Das Dotterreservoir ist ebenso mit Dotterzellen ausgefüllt. Der Uterus ist mit einer dünnen Wandung und einem geräumigen Lumen versehen. Die Uterusschlingen überschreiten lateral die Darmschenkel und erstrecken sich bis zu den Dotterstöcken. In dem Uterus sind mehrere Eier zu finden, unter denen einige eine Länge von 0,028 mm und eine Breite von 0,013 mm haben und in den Querschlingen bis auf die Höhe des Hinterrandes des Bauchnapfes wahrzunehmen sind. Die Vesicula seminalis ist dünnwandig und enthält ziemlich viel Sperma.

Demzufolge sind die Exemplare von *Metorchis albidus* ebenso wie die von *Pseudamphistomum danubiense* 7 Tage nach der Fütterung als geschlechtsreif zu betrachten.

Endlich sei hier auch gesagt, daß ich die Amphitypie der Genitalorgane auch bei *Metorchis albidus* beobachten konnte, viel seltener aber als bei *Pseudamphistomum danubiense*. Ebenso ist *Metorchis albidus* hauptsächlich ein Bewohner der Gallenblase im Gegensatz zu *Opisthorchis felineus* und *Pseudamphistomum danubiense*, die, wie schon erwähnt, insbesondere in den Gallengängen parasitieren.

Zusammenfassung.

Die Larven von *Opisthorchis felineus* und *Pseudamphistomum danubiense* schmarotzen als enzystierte Larven in dem Unterhautzellgewebe und in der Muskulatur der Schleihe *(Tinca tinca)* und des Alandes *(Idus idus)*, während die Larve von *Metorchis albidus* in ebendemselben Gewebe der Blicke *(Blicca björkna)* zu finden ist.

Die Form der Zysten dieser Opisthorchiidenlarven ist kugelig bis kurz elliptisch. Die Wand der Zysten besteht aus einer dünnen hyalinen Membran, die nach außen von einer dicken bindegewebigen Kapsel umgeben ist.



Die enzystierten Larven von *Opisthorchis felineus* messen mit der Kapsel 0,24—0,34 mm in der Länge und 0,18—0,24 mm in der Breite. Die Larven von *Pseudamphistomum danubiense* sind 0,42—0,54 mm lang und 0,27—0,35 mm breit. Die Larven von *Metorchis albidus* haben eine Länge von 0,21—0,38 mm und eine Breite von 0,14—0,24 mm. Die entsprechenden Maße der enzystierten Larven ohne die Kapsel (also nur mit der hyalinen Membran betrachtet) betragen 0,20—0,26 : 0,12—0,18 mm für die Larve von *Opisthorchis felineus*; 0,35—0,40 : 0,23—0,29 mm für die von *Pseudamphistomum danubiense* und 0,17—0,26 : 0,11—0,17 mm für die Larve von *Metorchis albidus*.

Die aus den Zysten befreiten Larven von *Opisthorchis felineus*, *Pseudamphistomum danubiense* und *Metorchis albidus* sind im allgemeinen nach einem und demselben Typus gebaut, welchen ich *Opisthorchiidenlarven-Typus* nennen will. Die Charaktere dieses Typus sind folgende: Langgestreckte und abgeplattete digenetische Trematodenlarven von 0,56—0,70 mm Länge und 0,14—0,17 mm Breite; Haut fein bestachelt; Saugnäpfe beinahe gleich groß, Mundnapf am Vorderende und Bauchnapf hinter der Körpermitte gelegen; Exkretionsblase geräumig, beinahe den ganzen Hinterkörper in Anspruch nehmend und dicht mit kleinen Kalkkörperchen ausgefüllt, die bei schwacher Vergrößerung und durchfallendem Licht dem Organ ein schwärzliches Aussehen verleihen. Aus dem Vorderpol der Exkretionsblase entspringen zwei schmale wellenartig verlaufende Exkretionskanälchen, die nach vorne bis auf das Niveau des Pharynx zu verfolgen sind.

Nach der Körpergröße und ebenso nach der Größe, Form und Lage der inneren Organe unterscheiden wir bei diesem *Opisthorchiidenlarven-Typus* drei Larvenformen.

1. Die Larvenform von *Opisthorchis felineus* mißt etwa 0,56 mm in der Länge und 0,14 mm in der Breite. Oesophagus doppelt so lang wie der Pharynx; somit findet die Darmgabelung an einem Punkt statt, der in gleicher Entfernung vom Vorderrand des Körpers und Bauchnapf gelegen ist. Die beiden Anlagen der Hoden stehen beiderseits der Exkretionsblase deutlich schief zu einander.

2. Die Larvenform von *Pseudamphistomum danubiense* ist größer und kräftiger gebaut als die von *Opisthorchis felineus*. Sie beträgt 0,70 mm in der Länge und 0,17 mm in der Breite. Pha-



Ta-

Opisthorchiidenlarven	Enzystierte Larven (frisch)				Aus der Zyste		
	Mit Kapsel		Ohne Kapsel (also nur in der hyalinen Membran eingeschlossen)				
	Länge in mm	Breite in mm	Länge in mm	Breite in mm	Länge in mm	Breite in mm	Das Verhältnis der Länge des Vorderkörpers zum Hinterkörper in mm
Opisthorchis felineus . . .	0,24—0,34	0,18—0,24	0,20—0,26	0,12—0,18	0,47	0,14	0,26—0,21
Pseudamphistomum danubiense	0,42—0,54	0,27—0,35	0,35—0,40	0,23—0,29	0,69	0,17	0,38—0,31
Metorchis albidus	0,21—0,38	0,14—0,24	0,17—0,26	0,11—0,17	0,49	0,10	0,30—0,19

rynx elliptisch, Oesophagus ebenso lang wie der Pharynx; somit liegt die Darmgabelung viel höher als bei *Opisthorchis felineus*.

3. Die Larvenform von *Metorchis albidus* ist etwa von der Größe der Larve von *Opisthorchis felineus* von der sie durch die Kürze des Oesophagus (ebenso lang wie der Pharynx) und die Höhenstellung der Darmgabelung abweicht. Von der Larvenform von *Pseudamphistomum danubiense* unterscheidet sich die Larve von *Metorchis albidus* dadurch, daß sie kleiner ist; ebenso liegen hier die Anlagen der Hoden schiefer als bei *Pseudamphistomum danubiense*.

Die morphologische Entwicklung der Larve von *Opisthorchis felineus*, *Pseudamphistomum danubiense* und *Metorchis albidus* zu geschlechtsreifen Würmern.

a) *Opisthorchis felineus*. 3 Stunden nach der Fütterung sind einige Larven in der Gallenblase angelangt. Nach 10 Stunden sind alle Larven in der Gallenblase angesiedelt und im Beginn der Auswanderung nach den Gallengängen der Leber. Nach 24 Stunden messen die Exemplare von *Opisthorchis felineus* 0,65 mm in der Länge und 0,11 mm in der Breite. Die Exkretionsblase ist birnförmig. 3 Tage nach der Infektion sind sie 0,80 mm

belle I.

befreite und in 70 proz. Alkohol konservierte Larven.

Mund-napf		Bauch-napf		Pharynx		Die Entfernung der Darmgabelung vom Bauchnapf in mm	Die Anlagen der Genitaldrüsen					
							Keimstock		Vorderer Hode		Hinterer Hode	
Länge in mm	Breite in mm	Länge in mm	Breite in mm	Länge in mm	Breite in mm		Durchmesser in mm	Entfernung vom Hinterende in mm	Durchmesser in mm	Entfernung vom Hinterende in mm	Durchmesser in mm	Entfernung vom Hinterende in mm
0,077	0,066	0,088	0,079	0,028	0,017	0,088	0,011	0,175	0,011	0,121	0,011	0,077
0,092	0,083	0,099	0,088	0,033	0,019	0,198	0,198	0,235	0,022	0,156	0,022	0,149
0,077	0,074	0,070	0,070	0,030	0,017	0,173	0,011	0,114	0,015	0,090	0,015	0,074

lang und 0,16 mm breit. Nach 5 Tagen erreichen sie eine Länge von 1,26 mm und eine Breite von 0,19 mm, Bauchnapf vor der Körpermitte. Die Stacheln auf der Haut beginnen abzufallen; Exkretionsblase schmal S-förmig verlaufend. Anlagen des Uterus und Ductus ejaculatorius mit einem schmalen Lumen versehen. 7 Tage nach der Fütterung betragen sie 1,36 mm in der Länge und 0,26 mm in der Breite. Haut schon glatt, Lappung der Hoden angedeutet. Nach 10 Tagen messen sie 1,79 mm in der Länge und 0,39 mm in der Breite, die Dotterstöcke treten auf.[1] 12 Tage nach der Infektion ist *Opisthorchis felineus* 3,03 mm lang und 0,55 mm breit, alle Geschlechtsdrüsen sind reif geworden und ihre Ausführungsgänge voll gebaut; der Uterus enthält mehrere Eier. Somit ist der Wurm als geschlechtsreif zu betrachten.

b) *Pseudamphistomum danubiense.* 3 und 10 Stunden nach der Fütterung verhalten sich die Larven wie beim vorigen Distomum. Nach 24 Stunden betragen die Exemplare von *Pseudamphistomum*

[1]) Da die Dotterzellen meiner 10 Tage alten Exemplare von *Opisthorchis felineus* dichter aneinander stehen, als bei den ersten Anlagen der Dotterstöcke von *Pseudamphistomum danubiense* und *Metorchis albidus*, so halte ich es für wahrscheinlich, daß die ersten Anlagen der Dotterstöcke bei *Opisthorchis felineus* früher, als am 10. Tage, also vielleicht schon am 9. Tage erscheinen

danubiense 0,89 mm in der Länge und 0,19 mm in der Breite; Exkretionsblase birnförmig. 3 Tage nach der Infektion sind sie 1,03 mm lang und 0,19 mm breit. Nach 4 Tagen treten die Dotterstöcke auf. 5 Tage nach der Fütterung erreichen sie eine Länge von 1,03 mm und eine Breite von 0,21 mm; Exkretionsblase schmal und S-förmig gekrümmt, Uterus und Ductus ejaculatorius dickwandig und mit schmalem Lumen. Nach 6 Tagen mißt *Pseudamphistomum danubiense* 1,24 mm in der Länge und 0,28 mm in der Breite; Bauchnapf nur ein wenig hinter der Körpermitte gelegen; die beiden lappenförmigen Fortsätze vor dem Bauchnapf schon wahrnehmbar; das quer abgestutzte Hinterende des Körpers etwas trichterförmig ausgehöhlt; sämtliche Genitalorgane voll entwickelt; die Kopulation findet statt. 7 Tage nach der Infektion betragen die Exemplare 1,36 mm in der Länge und 0,31 mm in der Breite; der Uterus enthält schon einige normal geformte Eier. Somit ist *Pseudamphistomum danubiense* als geschlechtsreif aufzufassen. Nach 10 Tagen ist dieses Distomum 1,43 mm lang und 0,39 mm breit; der Bauchnapf sitzt vor der Körpermitte. 12 Tage nach der Fütterung mißt es 1,51 mm in der Länge und 0,40 mm in der Breite; das trichterförmig ausgehöhlte Hinterende des Körpers ist wulstig aufgetrieben und mit dem Bauchrand nach außen und ventralwärts umgeschlagen. In diesem Stadium ist *Pseudamphistomum danubiense* als ganz ausgewachsen zu betrachten.

c) *Metorchis albidus*; 3 und 10 Stunden nach der Fütterung wie bei den vorigen Distomen. Nach 24 Stunden erreicht der Parasit eine Länge von 0,64 mm und eine Breite von 0,15 mm, Exkretionsblase birnförmig. 4 Tage nach der Infektion ist *Metorchis albidus* 0,86 mm lang und 0,23 mm breit an dem spatelförmig verbreiterten Hinterende; Haut mit kleinen Schüppchen bedeckt, die Darmschenkel beginnen sich in ihren unteren Teilen gegeneinander zu biegen; Exkretionsblase S-förmig; die Dotterstöcke treten auf. Nach 5 Tagen hat er eine Länge von 1,08 mm und eine Breite von 0,37 mm; Uterus und Ductus ejaculatorius sind gewundene Kanäle mit dicker Wandung und engem Lumen. 7 Tage nach der Infektion ist *Metorchis albidus* 1,44 mm lang und 0,56 mm breit; Geschlechtsdrüsen und andere Genitalorgane voll entwickelt; der Uterus besitzt schon normal gestaltete Eier. Somit ist das Distomum als geschlechtsreif zu betrachten.

Kurz gesagt, besitzen die Larven von *Opisthorchis felineus*,



Pseudamphistomum danubiense und *Metorchis albidus* den Verdauungs- und Exkretionsapparat; ebenso sind bei ihnen die Anlagen der Genitalorgane, wie Keimstock, Receptaculum seminis, Hoden, Uterus und Ductus ejaculatorius, angedeutet. Nach dem Eintritt der Larven in ihren Endwirt wachsen sie mehr in die Länge als in die Breite und von beiden Körperteilen besonders der Hinterkörper, der vielmehr als der Vorderkörper an Länge und Breite zunimmt. Von den Genitalorganen erscheinen am spätesten die Dotterstöcke; etwa 48 Stunden nach ihrem Auftreten findet die Kopulation statt. Gleich nach der Kopulation (soweit ich dies bei *Pseudamphistomum danubiense* und *Metorchis albidus* beobachten konnte) bilden die Tierchen nur die sogenannten abnormalen Eier, und erst 24 Stunden später sind in dem Uterus auch normale Eier zu sehen. Somit sind die Würmer geschlechtsreif.

Die Tatsache, daß *Opisthorchis felineus* und *Clonorchis sinensis*, die zu der Unterfamilie Opisthorchiiden gehören, ihre Geschlechtsreife in 12 Tagen erreichen, während *Pseudamphistomum danubiense* und *Metorchis albidus* von der Unterfamilie Metorchiiden in 7 Tagen geschlechtsreif werden, läßt wenigstens für die Familie Opisthorchiiden mehr oder weniger die Möglichkeit annehmen, daß die zu derselben Unterfamilie gehörenden Distomen ihre Geschlechtsreife in derselben Zeitperiode vollenden. Es ist nun möglich, daß auch die anderen Opisthorchiiden aus den Gattungen *Opisthorchis*, *Pseudamphistomum* und *Metorchis* dieselbe Zeit bis zur Geschlechtsreife brauchen wie die Distomen der Unterfamilie zu der sie gehören.

Literatur.

Braun, M., Die Leberdistomen der Hauskatze (*Felis catus domesticus* und verwandte Arten), in: Zentralbl. f. Bakt. usw., Bd. XIV, Heft 12 bis 13, 1893, p. 381.

Askanazy, M., Die Aetiologie und Path. d. Katzenegelerkrankg. d. Mensch., in: Deutsche med. Wochenschrift Bd. XXX 1904, p. 689.

—, Weitere Mitteil. über d. Quellen d. Inf. mit *Dist. felineum*, in: Schrift. d. Phys.-oek. Ges. Königsberg i. Pr., Bd. XLVI [1905] 1906, p. 127.

Ciurea, J., Recherches sur la source d'infektion de l'homme et des animaux par les Distomes de la familie des Opisthorchiidés, in: Bull. sec. sc. Acad. Roumaine (7) T. 2 1914, p. 201 bis 205.

—, Weitere Versuche über die Infektionsquelle des Menschen und der Tiere mit Leberdistomen aus der Familie Opisthorchiiden, in: diese Zeitschrift Bd. XVII, Heft 3/4 1915, p. 209 bis 214.



—, *Prohemistomum appendiculatum*, eine neue Holostomiden-Art aus Hunde- und Katzendarm, dessen Infektionsquelle in den Süßwasserfischen zu suchen ist. Nebst einer Bemerkung zu der Arbeit Prof. Katsuradas: „Studien über Trematodenlarven bei Süßwasserfischen“ etc, in: diese Zeitschrift Bd. XVII Heft 5, 1916, p. 309 bis 328.

Claparède, Über die Kalkkörperchen der Trematoden und die Gattung *Tetracotyle*, in: Zeitschr. f. wiss. Zoologie, Bd. IX, 1857.

Waldenburg, De structura et origine cystidium verminosum, Diss. Berol. 1860.

Katsurada, F., Studien über Trematodenlarven bei Süßwasserfischen mit besonderer Berücksichtigung der Elb- und Alsterfische, in: Zentralbl. f. Bakt. usw., I. Abt., Orig. 1914, Heft 4/5, p. 304 bis 314.

Kobayashi, H., On the Life History and Morphology of *Clonorchis sinensis*, in: Zentralbl. f. Bakt. usw., I. Abt. Orig. 1915, Heft 4, p. 299 bis 318.

Erklärung der Tafelfiguren Tafel I—V.

Alle auf der Tafel II, III, IV und V stehende Figuren sind etwa 68 mal vergrößert. Die Figuren 5—21 mit Ausnahme der Figur 11 stellen in 70proz. Alkohol konservierte und mit Alaunkarmin gefärbte Exemplare dar.

Tafel I.

Fig. 1. Eine mit Holostomiden- und Opisthorchiidenlarven behaftete Schleihe *(Tinca tinca)*: frisches Präparat. Geringgradig verkleinert.

Tafel II.

Fig. 2. Kleine enzystierte Holostomidenlarven in der Muskulatur der Schleihe, welche, wie ich glaube, von Askanazy für die Larven von *Opisthorchis felineus* und von Katsurada für die Larven seiner *Paracoenogonimus ovatus* gehalten wurden; frisches Präparat.

Tafel III.

Fig. 3—10. Die morphologische Entwicklung von *Opisthorchis felineus.*

Fig. 3. Enzystierte Larve von *Opisthorchis felineus* in der Muskulatur der Schleihe, frisches Präparat.

Fig. 4. Die Larve von *Opisthorchis felineus*, frisches Präparat.

Fig. 5. Die Larve von *Opisthorchis felineus* nach der Konservierung in 70proz. Alkohol.

Fig. 6. *Opisthorchis felineus* 24 Stunden nach der Fütterung.

Fig. 7. *Opisthorchis felineus* 3 Tage nach der Fütterung.

Fig. 8. *Opisthorchis felineus* 5 Tage nach der Fütterung.

Fig. 9. *Opisthorchis felineus* 7 Tage nach der Fütterung.

Fig. 10. *Opisthorchis felineus* 10 Tage nach der Fütterung.

Tafel IV.

Fig. 11—16. Die morphologische Entwicklung von *Pseudamphistomum danubiense.*

Fig. 11. Enzystierte Larve von *Pseudamphistomum danubiense* in der Muskulatur der Schleihe; frisches Präparat.



Fig. 12. Die Larve von *Pseudamphistomum danubiense*.
Fig. 13. *Pseudamphistomum danubiense* 24 Stunden nach der Fütterung.
Fig. 14. *Pseudamphistomum danubiense* 3 Tage nach der Fütterung.
Fig. 15. *Pseudamphistomum danubiense* 5 Tage nach der Fütterung.
Fig. 16. *Pseudamphistomum danubiense* 7 Tage nach der Fütterung.

Tafel V.

Fig. 17—21. Die morphologische Entwicklung von *Metorchis albidus*.
Fig. 17. Die Larve von *Metorchis albidus*.
Fig. 18. *Metorchis albidus* 24 Stunden nach der Fütterung.
Fig. 19. *Metorchis albidus* 4 Tage nach der Fütterung.
Fig. 20. *Metorchis albidus* 5 Tage nach der Fütterung.
Fig. 21. *Metorchis albidus* 7 Tage nach der Fütterung, ein Exemplar mit Amphitypie der Genitalorgane.

Für sämtliche Figuren auf den Tafeln gelten folgende Bezeichnungen:

Hlg	Größere Holostomidenlarve	Ek	Exkretionskanälchen
Hlk	Kleinere Holostomidenlarve	Ep	Exkretionsporus
Ol	Opisthorchiidenlarve	H_1	Vorderer Hode
Kl	Kapsel	H_2	Hinterer Hode
Hm	Hyaline Membran	K	Keimstock
Fza	Fettzellen-Anhäufung	Rs	Receptaculum seminis
Mn	Mundnapf	Dts	Dotterstöcke
Ph	Pharynx	Ut	Uterus
Oe	Oesophagus	Dj	Ductus ejaculatorius
Bn	Bauchnapf	Gp	Genitalporus
D	Darm	E	Eier
Eb	Exkretionsblase	Mh	Muskulatur des Hinterendes

Kk Kalkkonkremente, die durch Pressung der Larvenkörper aus dem Exkretionssystem derselben nach außen ausgetrieben werden und die zwischen dem Larvenkörper und der hyalinen Membran sich gesammelt haben.



(Aus dem Veterinärbakteriologischen Staatsinstitut Stockholm.)

Über Hämoglobinämie, Piroplasmose des Rindes in Schweden.

Von

Arvid M. Bergman und **H. Waxberg.**

(Mit Tafel VI und VII.)

(Eingegangen am 23. Juli 1916.)

I.

Bericht an das Kgl. Schwedische Medizinalkollegium vom 23. Februar 1915.

Von

Professor **Arvid M. Bergman.**

Das Kgl. Medizinalkollegium hat mich in einem Schreiben vom 14. Juni 1912 beauftragt, auf den Gütern Rånäs, Rimo und Harg in der Provinz Uppland Untersuchungen über die Hämoglobinämie[1]) beim Rinde anzustellen. Infolge dieses Auftrages unternahm ich im Sommer 1912 gewisse Voruntersuchungen. Im Sommer 1913 führte ich unter Mitwirkung der Kandidaten Zetterwall und Ericsson auf diesen Gütern Untersuchungen über das Vorkommen von Blutparasiten beim Rindvieh aus. Hierauf wurde das Vieh auf die Weide geschickt und das Trypanrot bei der Behandlung der Piroplasmose geprüft. Der Laborator der Anstalt, H. Magnusson, war bei den Laboratoriumsuntersuchungen behilflich. Schließlich sind im Jahre 1914 Veterinäre in verschiedenen Teilen Schwedens veranlaßt worden, am Studium der Krankheit teilzunehmen, wobei vor allem die Trypanblautherapie einer Prüfung unterzogen wurde.

Das Resultat der letzteren Arbeit hat der ehemalige Assistent an der Anstalt, Tierarzt H. Waxberg, in dem hier beigefügten Aufsatz mitgeteilt.

[1]) Die schwedischen Namen der Krankheit sind Sommarsjuka, Blodstallning oder Rödsot.



Über die im übrigen erzielten Resultate erlaube ich mir hiermit einen kurzgefaßten Bericht zu erstatten.

Nationalökonomische Bedeutung. Die umstehende Tabelle gibt die Zahl der in den Jahresberichten der Veterinäre aufgenommenen Fälle von Hämoglobinämie, Piroplasmose beim Rindvieh, nach Länen zusammengestellt, an. Sie umfaßt die Jahre 1888—1913 und ist nach den Jahresberichten des Medizinalkollegiums ausgearbeitet. Wie ersichtlich ist, hat die Anzahl der Fälle für das ganze Land während dieser Zeit bedeutend zugenommen, was bemerkenswert ist, da man vor 1913 bei Fällen von Hämoglobinämie kaum etwas anderes zu tun imstande war, als hygienische Maßregeln anzuordnen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten. Im Jahre 1912 wurden sonach in Schweden 5106 Rinder von Tierärzten an dieser Krankheit behandelt. Bei einigen dieser Fälle hat das Symptom Hämoglobinurie zweifellos eine andere Ursache als Piroplasmose gehabt, andererseits kann nur ein Teil aller Piroplasmosefälle unter tierärztliche Behandlung gekommen sein, weil die Viehbesitzer wenigstens leichtere Fälle selbst behandeln, nachdem sie gelernt haben, was sie hierbei zu tun haben. Da das Produktionsvermögen der Erkrankten herabgesetzt wird und die Sterblichkeitsziffer, wenigstens in gewissen Jahren, eine bedeutende sein kann — 25% sind nach meinen eigenen Erfahrungen nichts Ungewöhnliches — so muß die Krankheit nächst der Tuberkulose als eine der verlustbringendsten Rindviehkrankheiten in Schweden betrachtet werden.

Verbreitung. Die Krankheit kommt im ganzen Lande vor. Über ihre relative Verbreitung in den verschiedenen Länen dürfte man aus der obenerwähnten Tabelle Schlüsse ziehen können. Sie spielt somit, außer in Jämtland, wo sie in den letzten Jahren recht allgemein vorgekommen ist, in den norrländischen Länen keine große Rolle. Am meisten sind die Läne Östergötland, Södermannland, Jönköping, Kristianstad und Skaraborg heimgesucht. In den Länen Stockholm, Kalmar, Älvsborg und Örebro kommen ebenfalls jährlich zahlreiche Fälle vor.

Die bei den Tierärzten angemeldeten Fälle haben sich, wie gesagt, mit den Jahren vermehrt. Sie machten für ganz Schweden im Jahre 1890 1689, im Jahre 1900 3185, im Jahre 1910 4459 und im Jahre 1912 5106 aus. Diese Zunahme dürfte nicht allein durch die Annahme, daß ein immer größerer Prozentsatz der Fälle



Zahl der in die Jahresberichte der Tierärzte aufgenommenen Fälle von

Läne	1888	1889	1890	1891	1892	1893	1894	1895	1896	1897	1898	1899	1900
Stockholm . . .	232	311	155	248	346	445	178	90	334	328	316	66	359
Uppsala	37	29	40	30	35	15	—	24	18	36	36	30	42
Södermanland . .	231	235	224	217	209	314	111	137	241	171	330	413	836
Östergötland . .	184	173	243	301	321	398	255	237	325	317	208	301	357
Jönköping . . .	90	82	72	58	59	58	55	41	101	145	121	119	134
Kronoberg . . .	12	77	61	4	44	17	62	35	175	98	90	108	82
Kalmar	49	109	86	167	84	551	163	94	176	91	191	104	167
Gottland	6	9	7	11	8	—	7	4	8	8	4	25	6
Blekinge	21	40	33	5	60	37	59	13	42	—	33	35	41
Kristianstad . . .	22	36	60	38	127	69	92	49	66	95	70	57	176
Malmöhus . . .	35	50	81	64	112	74	58	61	131	77	168	99	139
Halland	14	26	38	12	13	24	8	20	35	24	39	51	41
Göteborg och Bohus	21	29	33	44	18	28	41	84	68	84	62	63	63
Älvsborg	41	60	48	54	54	8	82	50	31	37	31	13	27[illegible]
Skaraborg . . .	136	36	50	29	85	30	19	24	17	38	38	48	28[illegible]
Värmland	77	50	83	119	140	10	20	44	134	126	95	72	7[illegible]
Örebro	232	102	177	215	309	225	61	89	387	449	301	274	30[illegible]
Västmanland . .	51	39	34	76	46	10	—	57	44	20	132	58	57
Kopparberg . . .	67	112	72	42	139	131	73	53	28	28	36	29	5[illegible]
Gävleborg . . .	21	21	26	15	41	24	28	56	23	31	31	35	4[illegible]
Västernorrland . .	—	3	11	10	8	1	5	7	15	7	6	6	5
Jämtland	—	11	22	14	38	67	37	12	28	50	10	14	29
Västerbotten . .	—	—	22	—	3	—	—	—	—	—	8	—	1
Norrbotten . . .	3	4	11	3	2	2	—	—	—	3	3	1	3
Summe	1582	1644	1689	1776	2311	2538	1414	1280	2427	2274	2359	2021	3185

unter tierärztliche Behandlung kommt, ihre Erklärung finden. Sie deutet auch auf eine Vermehrung der Anzahl vorgekommener Fälle, mit anderen Worten auf ein Allgemeinwerden der Krankheit im Lande hin.

Die graphische Darstellung der Anzahl Piroplasmosefälle pro Jahr in den am meisten heimgesuchten Länen (Seite 362) veranschaulicht die allgemeine Zunahme seit 1888. Die Kurven steigen im Großen Ganzen nach rechts. Außerdem weisen sie kleinere Erhöhungen und Senkungen auf. Zwischen dem Verlauf der Kurven finden sich unbestreitbar viele Abweichungen, es gibt aber auch viele Jahre, in denen die Übereinstimmung augenfällig ist, z. B. die Erhöhung 1912 und die Senkung 1913. Am besten stimmen die Kurven für die Läne Södermannland und Östergötland überein,

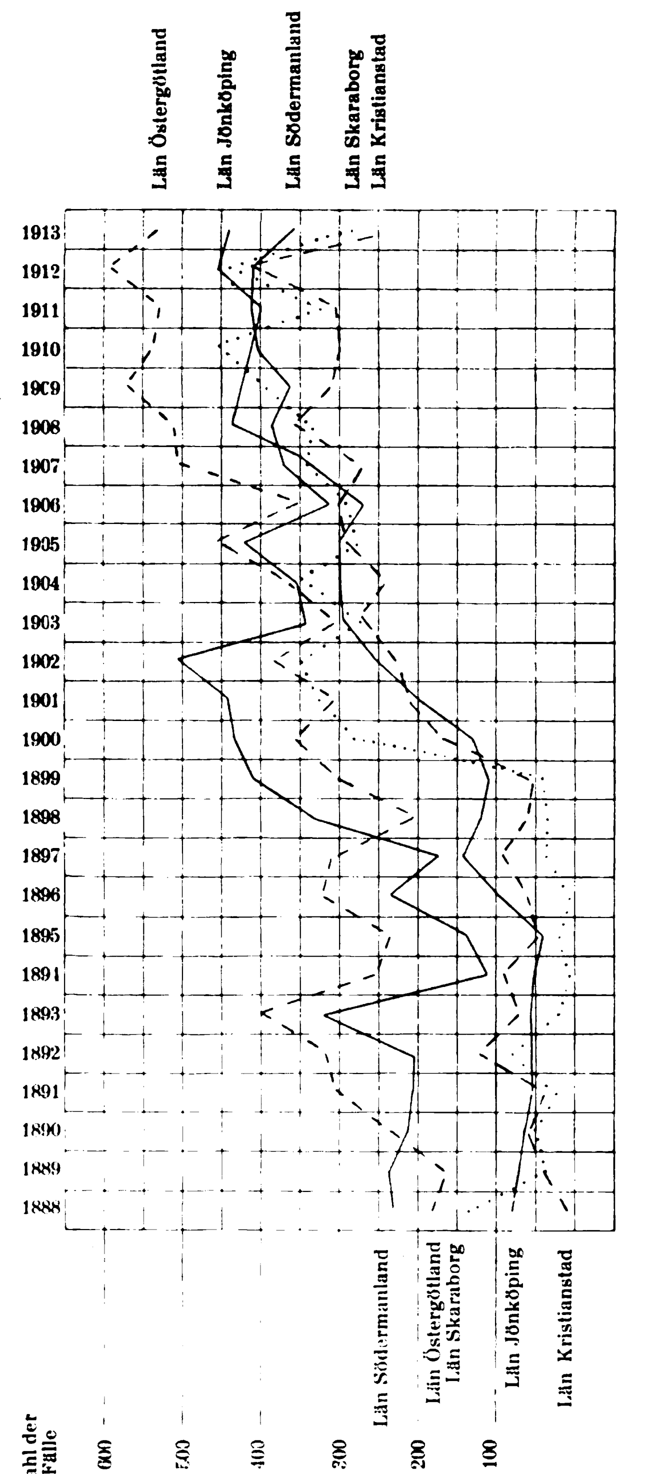


Hämoglobinämie, Piroplasmosis bovis, in Schweden, während der Jahre 1888—1913.

1901	1902	1903	1904	1905	1906	1907	1908	1909	1910	1911	1912	1913	Summe	Läne
115	281	222	325	464	139	288	342	435	370	305	317	325	7336	Sthlm
65	85	32	131	132	72	75	48	37	33	46	46	34	1218	Uppsala
441	509	346	363	426	310	374	388	361	402	416	417	360	8382	Södermanl.
313	377	314	366	451	350	503	513	562	547	537	593	538	9574	Östergötl.
204	257	294	300	299	275	372	442	429	412	400	453	447	5720	Jönk.
98	119	120	150	121	74	74	76	146	83	98	109	117	2250	Kronob.
173	269	234	347	301	216	262	232	412	414	327	370	311	5910	Kalmar
16	43	38	20	46	31	67	73	84	99	85	137	82	824	Gottl.
63	43	56	50	47	47	128	126	81	90	220	90	98	1558	Blekinge
206	241	298	245	298	297	273	356	332	303	305	441	257	4809	Kristianst.
90	203	114	211	184	116	357	149	151	208	185	191	216	3535	Malmöh.
124	113	123	35	37	43	56	82	55	89	98	88	95	1383	Halland
113	142	214	126	146	113	105	104	107	94	147	165	152	2366	Gbg o. Boh.
256	216	204	232	298	225	213	293	399	355	170	384	345	4378	Älvsb.
316	351	279	355	277	294	348	343	393	452	316	460	285	5299	Skarab.
110	245	275	169	116	131	185	152	50	114	64	142	119	2950	Värml.
229	259	178	159	204	205	256	230	258	205	189	295	248	6045	Örebro
104	124	141	89	163	51	45	62	73	40	47	56	94	1713	Västmanl.
55	114	102	216	172	37	40	64	166	30	34	27	34	1959	Kopparb.
38	116	121	80	33	19	12	38	46	27	18	22	12	977	Gävleb.
5	45	64	53	58	3	22	9	15	17	24	38	24	459	Västernorrl.
20	48	75	48	67	22	40	63	60	73	220	260	246	1565	Jämtl.
2	28	31	77	59	4	4	5	1	2	8	5	10	270	Västerb.
4	8	24	21	11	—	—	—	2	—	—	—	3	108	Norrb.
3160	4236	3899	4168	4410	3074	4099	4190	4685	4459	4260	5106	4452	80588	

aber auch bei ihnen finden sich Abweichungen, wie für das Jahr 1898 mit einer Zunahme in dem ersteren Läne und einer Abnahme in dem letzteren. Es liegt die Annahme nahe, daß die größeren Schwankungen in der Zahl der Krankheitsfälle auf meteorologischen Verhältnissen beruhen, die auf die Fortpflanzung und Entwicklung der die Krankheit übertragenden Zecken einwirken können. Ich habe indessen durch das Studium der Temperatur und der Niederschläge in den betreffenden Länen nach der unter Aufsicht der Meteorologischen Anstalt herausgegebenen Zeitschrift: „Monatsübersicht über die Witterung in Schweden zum Dienste der Landwirtschaft“ keine Stütze für eine solche Annahme finden können. Und doch bin ich hierbei recht gründlich zuwege gegangen und habe teils auf das Verhältnis in den Frühjahrs- und Sommermonaten





Graphische Darstellung der Anzahl Piroplasmosefälle pro Jahr in den fünf am meisten heimgesuchten Länen in den Jahren 1888—1913 nach den Angaben in den Jahresberichten der Veterinäre.

desselben Jahres, wo eine Kurve sich bedeutend nach oben oder unten veränderte, teils auch auf die Witterungsverhältnisse im Herbste des vorhergehenden Jahres Rücksicht genommen. Daß es mir nicht gelungen ist, einen Zusammenhang zwischen der Witterung und der Anzahl der Piroplasmosefälle nachzuweisen, kann darauf beruhen, daß die Angaben über die erstere für jeden einzelnen Monat, die für die letztere dagegen für den ganzen Sommer (eigentlich für das ganze Jahr) gelten.

Die Natur der infizierten Weiden. Die Rinderpiroplasmose kommt, wie bekannt, auf sumpfigen Waldweiden und, wie es oft heißt, besonders da vor, wo Erlenbüsche in größerer Menge wachsen. Ich hatte Gelegenheit 6 Weiden zu untersuchen, auf denen die Krankheit jedes Jahr auftritt. 4 lagen in Uppland, 1 in Småland und 1 in Östergötland. Es handelte sich in allen Fällen um sparsam mit Wald bewachsenes Weideland (vgl. Tafel VI u. VII Fig 1—3). Eine der Weiden konnte sumpfig genannt werden. Die übrigen waren zum größten Teil trocken, aber eine lag an einem See, und die anderen vier enthielten kleinere Sümpfe. Charakteristisch für alle war eine sehr reiche Strauchvegetation, die aber nur an den niedrig liegenden, sumpfigen Stellen aus Erlen, mit Weiden, hie und da mit einer jungen Birke, Kiefer oder Tanne untermischt, bestand. Im übrigen bestand sie auf 4 Weiden zum weitaus größten Teil aus Haselsträuchern. Nur auf einer dieser Weiden fehlte diese Gebüschart. Sie war statt dessen hie und da unter den ziemlich alten Bäumen dicht mit Gebüschen anderer Art und jungen, mannshohen Bäumen bewachsen. An einigen Plätzen waren es junge Espen, an anderen Erlen, Weiden, Birken, Tannen und Kiefern, durcheinander gemengt. In einer Hürde, die dafür bekannt war, daß die Krankheit dort in bösartiger Form aufzutreten pflegte, bildeten die Haselsträucher an gewissen Stellen sehr dichte Bestände und mit anderen Sträuchern zusammen ein beinahe undurchdringliches Gestrüpp.

Ich bin somit zu der Auffassung gekommen, daß das Charakteristische für die Piroplasmosehürden eine reiche Vegetation von hohen Sträuchern oder jungen Bäumen ist, an denen die Zecken hinaufkriechen und warten können, bis die Rinder kommen und sie von den Zweigen abstreifen. Die Art der Sträucher scheint dagegen weniger charakteristisch zu sein. Sie können sehr verschiedener Art sein. An den meisten Stellen in Mittelschweden besteht die



Hauptmasse aus Haselsträuchern (Corylus Avellana L.) — was ich bisher nicht beobachtet gesehen habe — und wird an den sumpfigen Stellen durch Erlen (Alnus glutinosa Gaertn. und seltener incana Willd.) sowie durch Weiden (Salix cinerea L., aurita L., nigricans J. E. Sm. u. a.) ersetzt.

Zeit des Auftretens der Krankheit. Die Piroplasmose des Rindviehs tritt in den Monaten Juni—September auf.

Die ersten Fälle pflegen in Mittel- und Südschweden etwas vor Johanni in der dritten Woche, nachdem das Rindvieh auf die infizierten Hürden getrieben worden ist, aufzutreten. Die kürzeste von mir notierte Zeit zwischen dem Treiben eines Rindes auf die Weide und seiner Erkrankung ist 11 Tage gewesen.

Nach der Auffassung des Landvolkes kommen die ersten Fälle von Weiderot im Jahre, wenn die wilden Rosen (Rosa canina L. und villosa L.) zu blühen beginnen. Ohne Zweifel hat das augenfälligste Krankheitssymptom, die rote Farbe des Harns, durch Ideenassoziation die Aufmerksamkeit auf die roten Blüten gelenkt. Die Beobachtung scheint, wie ich mehrmals habe feststellen können, wenigstens für Mittelschweden, wirklich richtig zu sein. Ein paar Mal, als ich gerade zur Zeit der ersten Krankheitsfälle im Sommer in Piroplasmosehürden nach Uppland gekommen bin, habe ich über die Entwicklung der Vegetation Aufzeichnungen gemacht. Von charakteristischeren Pflanzen standen in Blüte: Schneeball (Viburnum Opulus L.), blauer Wachtelweizen (Melampyrum nemorosum), kleine Stendelwurz (Plantanthera bifolia), Bachnelkenwurz (Geum rivale), blaues Fettkraut (Pinguicula vulgaris) und Mehlprimel (Primula farinosa), während das Krampfkraut (Spiraea Ulmaria) noch Knospen hatte.

Hämoglobinurie nach dem Kalben. Aus verschiedenen Teilen des Landes, wie Jämtland, Medelped, Uppland, Westgötland, Småland und Schonen sind Nachrichten eingegangen, daß im Herbst eine eigentümliche Form der Hämoglobinurie beim Rindvieh vorkommt, sobald es in den Stall gekommen ist. Man findet sie nicht bei männlichen Tieren, sondern nur bei Kühen ungefähr 14 Tage nach dem Kalben. Die Symptome sind, außer dem roten Harn, aufgehörte Freßlust und allgemeine Schwäche; Diarrhoe und Verstopfung wechseln. Die Tiere magern ab, und die Rekonvaleszenz dauert recht lange. Es kommt vor, daß der Ausgang letal ist. Die Sterblichkeitsziffer kann bis auf 10% steigen.



Von mehreren Gütern, wo Piroplasmose im Sommer allgemein ist, sind Nachrichten eingegangen, daß diese Fälle im Stalle im Herbst mehr oder weniger gewöhnlich sind. Man kann somit vermuten, daß es sich um Rückfälle von Piroplasmose infolge des Kalbens handelt. Die Zeit des Auftretens der Symptome nach dem Kalben stimmt mit der Inkubationszeit für die Piroplasmose gut überein. Zwar ist konstatiert, daß viele solche Kühe, die im Herbst erkrankt sind, nicht vorher an Piroplasmose gelitten haben, sie können aber Piroplasmen aufgenommen haben, ohne krank zu werden, und so bricht die Krankheit erst im Zusammenhang mit dem Kalben aus. Fälle von Hämoglobinurie nach dem Kalben kommen aber auch in Gegenden vor, in denen die Piroplasmose unbekannt ist. Von einigen solchen Fällen haben wir Blutpräparate erhalten. Es konnten keine Parasiten in ihnen nachgewiesen werden. Es handelt sich offenbar um eine besondere Krankkeit.

Sterblichkeitsziffer. Es war nicht möglich, genügend viele zuverlässige Angaben aus verschiedenen Teilen des Landes über die Sterblichkeit unter den an Piroplasmose erkrankten Tieren zu erhalten, um für diese eine Durchschnittszahl angeben zu können. Sie kann auf etwa 20% geschätzt werden. Sie schwankt indessen unerhört an den verschiedenen Plätzen im selben Jahre und an demselben Platz während verschiedener Jahre. Meinen Aufzeichnungen nach beträgt sie zwischen 0 und 50%. Die vollständigsten Angaben über Erkrankte und Tote kommen von den Gütern in H. Diese sind 6 mit zusammen etwa 240 Rindern. Die Güter liegen in Uppland nahe beieinander. Die Tiere sind im Sommer so verteilt, daß etwa 40 über 3 Jahre alte auf den Wiesen S. H., 30 ebenfalls über 3 Jahre alte auf einer Insel F. gehen. Alle Jungtiere, etwa 90 Stück, sind auf dem Hof M. Die Färsen bleiben dort, bis sie kalben. Ferner stehen auf dem Hofe L. 30 Kühe und einige Kälber, auf V. 20 Kühe und einige Kälber und auf N.H. 20 Kühe. Das Rindvieh der drei ersten Höfe erhält im Sommer Stallfutter oder weidet eine kürzere Zeit in der Nähe der Gebäude, kommt also jedenfalls nicht auf die notorisch infizierten Weiden.

Die umstehende Tabelle zeigt das Auftreten der Krankheit auf diesen Höfen während der letzten 6 Jahre. In dieser Zeit sind 95 Tiere deutlich krank gewesen und 27 gestorben, d. h. die Sterblichkeitsziffer war 28,4%. Die gefährlichsten Weiderotwiesen



finden sich bei S.H. Bei F. war die Anzahl der erkrankten Tiere ebenfalls sehr groß, die Sterblichkeit unter den erkrankten aber wenig über halb so groß wie an der ersten Stelle. Zahlreiche schwere Krankheitsfälle sollen auch vor 1909 unter den Jungtieren auf L. vorgekommen sein. In dem betreffenden Jahre erkrankten 3 Tiere, wovon 2 starben, aber seitdem ist dort keine Piroplasmose mehr vorgekommen. Von allen Höfen gerechnet, ist die Mortalität pro Jahr sehr verschieden gewesen. Das Jahr 1911 zeigte die größte Anzahl Erkrankte. Nur 3,5% starben. 1912 wurden nur 4 krank, aber 50% gingen ein.

Hof	1909		1910		1911		1912		1913		1914		Summe		Sterblichkeitsziffer %
	Kränke	Tote	Kranke	Tote	Kranke	Tote	Kranke	Tote	Kranke	Tote	Kranke	Tote	Kranke	Tote	
S.H.	7	1	6	2	14	6	2	1	5	3	13	3	47	16	34,0
F.	7	0	5	1	15	4	2	1	5	0	4	1	38	7	18,4
L.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
M.	3	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	2	(66,6)
V.	2	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	0	—
N.H.	—	—	—	—	5	2	—	—	—	—	—	—	5	2	(40,0)
Summe	19	3	11	3	34	12	4	2	10	3	17	4	95	27	28,4

Art der Zecken. Zecken bei von Weiderot ergriffenen Tieren eingesammelt, haben wir aus verschiedenen Teilen des Landes erhalten. Sie waren alle Ixodes ricinus L. Im Jahre 1912 wurde eine Anzahl solcher Herrn Dr. G. Neumann in Toulouse übersandt, der die Freundlichkeit gehabt hat, die Bestimmung zu kontrollieren. Sie gehörten alle ebenfalls dieser Art an.

Art der Blutparasiten. Die Blutparasiten studiert man am einfachsten in Ausstrichpräparaten. Diese müssen indessen, wenn die Parasiten deutlich sein sollen, mit großer Sorgfalt gemacht werden. Das Blut darf nicht, wenn es ausgestrichen wird, zu koagulieren begonnen haben; das Präparat muß so dünn sein, daß es schnell an der Luft trocknen kann. Es wird, sobald es trocken geworden ist, in Methylalkohol fixiert. Die Färbung kann mit Methylenblau oder nach Giemsa geschehen, wobei zu beachten ist, daß man die Farbe länger einwirken läßt, als man es bei der Bakterienfärbung zu tun pflegt.

In so hergestellten Präparaten haben wir, mit vorher erwähnten Ausnahmen, stets dann Parasiten gefunden, wenn die Probe von



einem Tier herstammte, das vor kurzem an Weiderot erkrankt war und deutliche Symptome der Krankheit gezeigt hatte. Das Material umfaßt 28 Fälle[1]), die meisten von Uppland, die übrigen von Småland, Östergötland und Schonen. Die Parasiten kommen in zwei Hauptformen vor: Teils als zwei am Stiel zusammenhängende Birnen, teils als ein Ring. Die erstere findet man gewöhnlich dicht dem Rande der roten Blutkörperchen angeschmiegt. Es sieht beinahe aus, als ob sie auf ihnen und nicht in ihnen liegen. Die größte Dicke ist etwa $^1/_{10}$ des Durchmessers der Blutkörperchen. Die ringähnlichen trifft man sowohl am Rande der roten Blutkörperchen wie in diesen an. Ihr Durchmesser ist ungefähr $^1/_6$—$^1/_4$ desjenigen der Blutkörperchen. Auch ovale Formen finden sich. Gewöhnlich enthält ein rotes Blutkörperchen nur einen doppelbirnähnlichen oder einen ringähnlichen Parasiten; es trifft aber auch ein, daß dasselbe Blutkörperchen zwei ringähnliche oder einen von jeder Art enthält. Ein einziges Mal habe ich in einem roten Blutkörperchen einen Parasiten in Gestalt dreier mit dem Stiel zusammenhängender Birnen gesehen. Extrazelluläre Parasiten sind vorgekommen, sie waren aber weniger deutlich differenziert. Zu Detailstudien über die Morphologie und Biologie des Parasiten war noch keine Zeit.

Der Parasit ist offenbar ein Piroplasma. Betreffend die Art war ich anfangs im Zweifel. Bei meinem Besuche in Buenos-Aires Ende des Jahres 1913 hatte ich indessen infolge des Entgegenkommens des Herrn Dr. Quevedo Gelegenheit, im Instituto nacional bacteriologico Vergleiche mit den Parasiten beim Texasfieber, la tristezza, anzustellen. Lignières unterscheidet in Argentinien zwei Arten, Babesia (Piroplasma) bigemina und argentina. Ich sah auch Anaplasma marginale, mit dem die sog. Ringform in den schwedischen Piroplasmafällen verwechselt werden kann, wenn die Präparate weniger gelungen sind und man nicht vorher beide Parasiten gesehen hat. Die Anaplasmose verläuft indessen ohne Hämoglobinurie und unterscheidet sich schon hierdurch vom Weiderot.

Nach unseren bisher vorgenommenen Untersuchungen ist es die kleine, aus anderen nordeuropäischen Ländern bekannte Piroplasmaart, Babesia bovis Babes, die in Schweden die Hämoglobinämie beim Rinde verursacht.

---

[1]) Es ist später bedeutend erweitert worden.

Blutuntersuchung an gesunden Tieren von notorischen Hämoglobinämieweiden. Blutuntersuchungen sind auch an gesunden Rindern 11—20 Tage, nachdem sie auf Weiden getrieben worden sind, wo jährlich Piroplasmose vorkommt, vorgenommen worden. Die Untersuchung umfaßt 70 Tiere über 2 Jahre in 3 Serien von gleich vielen Weiden. Auf allen Tieren fanden sich Zecken.

Von jedem Tiere wurden Blutproben für Ausstrichpräparate und behufs Defibrinierung genommen.

In keinem der Ausstrichpräparate waren Parasiten nachzuweisen.

Das defibrinierte Blut wurde zu Kulturen verwendet, indem einige Kubikzentimeter der Probe in Bouillonröhrchen überführt wurden. Es lagert sich da auf dem Boden ab. In solchen Blutbouillonkulturen geschieht die Anreicherung von Trypanosomen, wenn solche vorhanden sind. Man trifft sie, nachdem die Kulturen einige Tage lang bei Zimmertemperatur verwahrt ist, im Blutlager dicht unter der Bouillon. In keiner der 70 Kulturen waren Piroplasmen nachzuweisen.

Von etwa der Hälfte der Blutproben wurden außerdem Kulturen in Dextroselösung (1%), statt der Bouillon, angelegt, und in vielen Fällen wurden 2 Kulturen jeder Art gemacht, von denen eine dann im Thermostaten bei 37° verwahrt wurde. Piroplasmen konnten in keinem Falle auf diese Weise nachgewiesen werden.

Das als ein in der Regel unschuldiger Blutparasit betrachtete Trypanosoma Theileri Laveran wurde dagegen in vielen bei Zimmertemperatur verwahrten Bouillonkulturen 5—12 Tage, nachdem sie angelegt worden waren, nachgewiesen. In einer Serie wurden die Parasiten nach 12 Tagen in mehr Röhrchen nachgewiesen, als nach 5. Die Beweglichkeit war auch nach der erstgenannten Zeit lebhaft. Daß sie sich nicht nur in der Grenzschicht gesammelt, sondern sich wirklich in der Kultur vermehrt hatten, war in mehreren Fällen offenbar. Runde Formen und sternähnliche Haufen wurden oft gesehen. Die Verunreinigung der Kultur mit Bakterien scheint den Trypanosomen nicht zu schaden. Sie kamen auch in einigen Dextroselösungskulturen vor, wenn sie in der entsprechenden Bouillonkultur zahlreich waren. In Kulturen bei 37° wurden sie nicht beobachtet. Die Trypanosomen spielen sicher keine Rolle für die Entstehung des Weiderots; es verdient



indessen erwähnt zu werden, daß sie, wie aus der hier unten stehenden Tabelle näher hervorgeht, bei 24,3 % der untersuchten 70 Rinder nachgewiesen werden konnten. Die Untersuchungen wurden auf Gütern in der Provinz Uppland vorgenommen.

	Untersuchte Rinder	Mit Trypanosomen	Prozent
Serie 1 . .	26	12	46,1
„ 2 . .	37	4	10,8
„ 3 . .	7	1	14,3
Summe	70	17	24,3

Versuche mit Behandlung. Man ist darüber einig, daß von Weiderot ergriffene Tiere möglicht schnell in den Stall gebracht und von Zecken befreit werden müssen, möge dies nun durch Bürsten mit Kochsalzlösung, Aufpinseln von Rohpetroleum oder ganz einfach durch Ablesen geschehen. Hiermit ist indessen die Einigkeit betreffs der Behandlung zu Ende, was dadurch erklärlich ist, daß sie bis in die letzteren Jahre meistens symptomatisch gewesen ist. Das Streben nach einer rationellen Behandlungsmethode ist auf große Hindernisse gestoßen. Die Piroplasmen sind schwer zu züchten, und wenn dies auch gelingt, so liegt die Möglichkeit vor, daß ein Mittel eine ganz andere Wirkung auf sie in vivo als in vitro haben kann, wie es mit dem Trypanrot bei der Trypanosomose der Fall ist. Jedes Mittel, das bei der Anwendung in Frage kommt, muß deshalb zuerst bei der Behandlung ergriffener Tiere geprüft werden, und dies dauert lange.

Von einer rationellen Behandlungsmethode scheint man fordern zu müssen, daß das angewendete Mittel die Piroplasmen unschädlich macht, ohne dem Rindvieh zu schaden, daß es außerdem schnell in die Blutbahn eingeführt werden kann, also subkutan oder intravenös appliziert wird, und daß es auch von anderen, als Tierärzten angewendet werden kann, damit alle Fälle frühzeitig behandelt werden können. Kann man wählen, so wäre die intravenöse Injektion da vorzuziehen, wo der Tierarzt Gelegenheit hat, selbst die Behandlung auszuführen. Die Einspritzung unter die Haut dürfte vom Tierbesitzer ausgeführt werden können, wenn er Unterricht darin erhalten hat, wie dies zugeht.

Unter den Mitteln für rationelle Behandlung sind unter Leitung



der Anstalt Chloretum chinicum, Trypanrot und Trypanblau geprüft worden.

Chloretum chinicum ist von Padorani, von Hellens und Kröning gegen Piroplasmose in Dosen von 10—12 g per os empfohlen worden. Es ist nunmehr in Schweden ganz allgemein geprüft, aber mit wechselndem Erfolg. Da dies möglicherweise auf unvollständiger Resorption vom Darmkanal aus beruhen kann, habe ich das Mittel in eine für subkutane Einspritzung geeignete Lösung zu überführen versucht. Nach Prüfung verschiedener Mittel zur Beförderung der Löslichkeit, wie Salzsäure, Antipyrin und Glyzerin, sowie der hämolytischen Wirkung der Lösungen in Blutkörperaufschwemmung hat sich folgendes Rezept als das geeignetste erwiesen:

Chloret. chinic.
Glycerini aa. g 5.
Aq. dest. g 100.

Ein Zusatz von Säure ist zu vermeiden. Sollte die Lösung sehr kalt werden, kann Fällung entstehen, die indessen verschwindet, wenn die Flasche angewärmt wird, z. B. indem man sie in heißes Wasser stellt. Die Lösung soll sterilisiert sein. Die Injektion wird auf einige Stellen des Körpers verteilt. An der Injektionsstelle entsteht oft Anschwellung, die indessen, wenn die Lösung steril war, nach einigen Tagen zurückgeht.

Eine subkutane Anwendung von Chloretum chinicum ist bis jetzt in 17 Fällen versucht worden, die alle zur Heilung gelangt sind. Der therapeutische Effekt läßt sich noch nicht beurteilen.

Trypanrot[1]) ist in Dosen von 2,5 g in gekochtem und abgekühltem Wasser gelöst intravenös geprüft worden. 17 so behandelte Fälle sind aufgezeichnet, von denen 4 (= 23,5 %) einen letalen Ausgang nahmen. Hierzu kommt, daß zwei der Todesfälle eintraten, trotzdem die Tiere schon einige Stunden nach Ausbruch der Krankheit in Behandlung gekommen waren. Das Mittel dürfte keiner weiteren Prüfung bei durch Babesia bovis verursachtem Weiderot wert sein.

[1]) Betreffend die in anderen Ländern gesammelten Erfahrungen bezüglich der Anwendung dieser Mittel gegen Hundepiroplasmose und das echte Texasfieber (durch Babesia bigemina verursacht) verweise ich auf das Übersichtsreferat von Waxberg in der Skandinavisk veterinärtidskrift S. 114—118, 1914.



Die Versuche mit Trypanblau sind die umfangreichsten gewesen. Das Mittel ist intravenös gewöhnlich in Dosen von 1,5 g oder subkutan in Dosen von 2 g auf 150 g Wasser gegeben worden. Das Resultat ist, wie aus dem anschließenden, von Veterinär Waxberg ausgearbeiteten Bericht zu ersehen ist, ein derartiges gewesen, daß es zu einer fortgesetzten Anwendung des Mittels bei der Behandlung nordeuropäischer Piroplasmose ermuntert.

Schutzimpfung. Wie bekannt, sind sowohl gegen das Texasfieber in Nord- und Südamerika, Afrika und Australien, wie gegen die nordeuropäische Hämoglobinurie in Deutschland und Finnland Schutzimpfungen vorgenommen worden. In Deutschland wird der Impfstoff nunmehr nach Vorschrift von Prof. Schütz im Gesundheitsamt der Landwirtschaftskammer für die Provinz Pommern in Stettin-Züllchow hergestellt. Im Sommer 1911 machte ich dort einen Besuch und lernte die Methode kennen. Der Impfstoff ist defibriniertes Blut von Kälbern, welche die Krankheit überstanden haben. Die Herstellung bietet keine großen Schwierigkeiten. Daß die Impfung in gewissen Beziehungen gegen die natürliche Infektion schützt, ist unbestreitbar. Wird sie mehrere Jahre hintereinander wiederholt, so wird der Schutz sicherer, es kann aber doch eintreten, daß 2—3% der Impflinge ergriffen werden, wenn sie auf infizierte Weiden kommen. Ungefähr 2% erkranken durch das Impfen selbst. Das Blut der geimpften Tiere enthält Piroplasmen. Zecken können somit die Parasiten von geimpften Tieren aufnehmen und die Krankheit auf andere übertragen. Die Wirkung der Methode ist unsicher und ihre Anwendung mit Gefahr verbunden. Es liegt deshalb kein Grund vor, sie in Schweden einzuführen.

Planmässig durchgeführte natürliche Immunisierung. Etwas anderes ist es, ob man auf den Gütern, auf denen man bis auf weiteres eine rationelle Vertilgung der Zecken und damit auch der Piroplasmen nicht vornehmen kann, die Verluste durch Weiderot dadurch zu vermindern suchen will, daß man sein Rindvieh eine natürliche Immunisierung durchmachen läßt. Dies ist anzuraten. Wie bekannt, werden Kälber, wenn sie der Infektion mit Piroplasmose ausgesetzt werden, beinahe niemals krank. Treibt man daher die einige Monate alten Kälber auf infizierte Weiden, so machen sie die Krankheit in der Regel in einer sehr gelinden Form durch, ohne durch sie zu leiden, und erwerben einen gewissen



Grad von Immunität gegen die Piroplasmoseinfektion. Diese Immunität kann dann vergrößert werden, indem man die Jungtiere ein paar darauf folgende Sommer eine kürzere Zeit auf denselben Weiden sich aufhalten läßt.

Ein ausgezeichnetes Beispiel für die Anwendung einer solchen natürlichen Immunisierung ist mir von Kreistierarzt S. Lindquist in Brösarp mitgeteilt worden. Auf dem Gute T. wird ein Bestand von Ayrshire und einer von ostfriesischer Rasse unterhalten. Weiderot pflegt unter dem Rindvieh vorzukommen, wenn es auf eine gewisse, zum Gute gehörige Waldweide kommt. Während 1908—1911 starben jährlich 4—8 Tiere. Im Sommer 1911 kamen die Ayrshire-Tiere aus irgendeinem Grunde nicht dorthin, sondern blieben im Stalle oder gingen auf Kleeweide, während alle schwarzscheckigen Tiere, auch die Kälber, auf die gefährliche Waldweide getrieben wurden. Im folgenden Jahre kamen alle Tiere auf die Waldweide. Von den rotscheckigen erkrankten da über 20, und 6 starben, von den schwarzscheckigen nur eins, das starb. Es ergab sich dann, daß dieses, ein junges Tier, den vorhergehenden Sommer nicht auf der Waldweide gewesen war. Es war nach Hause gelaufen und dann im Stall gefüttert worden. Nach 1912 sind alle Rinder im Alter von 3 Monaten ab in jedem Sommer einige Zeit auf die Waldweide getrieben worden, und die Folge war die, daß in den Jahren 1913 und 1914 auf dem Gute nur wenige und gelinde Fälle von Weiderot eingetreten sind.

Vertilgung der Zecken. Um eine Weide oder eine Gegend von der Weiderotkrankheit zu befreien, müssen die Piroplasmen ausgerottet werden, und dies kann durch die Vernichtung der Zecken geschehen, während sie in diesen leben.

Man hat deshalb die Trockenlegung der Weide angeraten, wenn sie sumpfig ist. Wie nachgewiesen ist, kommt die Krankheit indessen auch auf ganz trockenen Weiden vor. Die Maßregel kann deshalb nicht genügend sein.

Das Charakteristische der Piroplasmosehürden in Schweden ist, wie gesagt, die reiche Strauchvegetation, die oft Gestrüpp bildet. Man kann also annehmen, daß sie eine wichtige Bedingung für die reichliche Vermehrung der Zecken bildet. Von diesem Gedanken ausgehend, habe ich das Abhauen der Sträucher in solchen Hürden vorgeschlagen. An einer Stelle ist diese Maßregel ergriffen worden und hat ein gutes Resultat ergeben. Die Aus-

führung wird oft durch Mangel an Arbeitskräften verhindert. Man kann indessen die Arbeit auf mehrere Winter verteilen.

Zecken nehmen keine Nahrung auf der Weide auf und sterben deshalb an Hunger, wenn sie nicht nach einer gewissen Zeit auf ein Wirtstier kommen, um Blut zu saugen. In Nordamerika hat man nach sorgfältigen Studien der Biologie der Texasfieberzecke (Boophilus annulatus) diese Kenntnis benutzt, um Pläne zu ihrer Vertilgung zu entwerfen. Es sind hierfür auf Gütern 2—3 Weiden erforderlich, die sicher frei von Zecken sind. Das Vieh wird von der infizierten Weide auf eine freie Weide gebracht, bleibt dort 20 Tage, wobei eine große Anzahl Zecken abfällt, aber keine auf das Tier gehen, weil sie zu dieser Zeit das aufgenommene Blut nicht verbraucht haben. Nun werden die Tiere nach der anderen zeckenfreien Weide gebracht, bleiben auch dort 20 Tage usw. und kommen zuletzt nach der ursprünglich infizierten Weide, wo die Zecken währenddessen gestorben sind. Die ganze Zirkulation dauert 4 ½—8 Monate. Die Methode ist etwas umständlich und ihre Anwendung in Schweden dürfte im allgemeinen an der Schwierigkeit scheitern, auf demselben Hofe mehrere zeckenfreie Weiden zu schaffen, oder an der Ungeneigtheit des Besitzers, die Kosten für Zäune für das Abteilen solcher, das oft notwendig werden würde zu tragen.

Eine einfache Art, eine Weide von Zecken zu befreien, muß die sein, das Vieh, auch Pferde, während einer ganzen Vegetationsperiode von derselben fernzuhalten. Dann müssen die Zecken verhungern. Ich kenne einen Fall, wo dieses angewendet wurde, die Tiere waren aber 3 Vegetationsperioden (3 Jahre) von der Weide fort. Veterinär Beronius in Östhammar hat mitgeteilt, daß die Jungtiere eines Vorwerks des Gutes G. in Uppland vor einigen Jahren schwer an Weiderot litten, wenn sie auf eine gewisse Waldweide gingen. Viele starben. Sie waren versichert, aber zuletzt erklärte die Versicherungsgesellschaft, daß sie die Versicherung kündige, wenn die Tiere weiter dort gingen. Sie wurden nun fortgenommen. Erst 3 Jahre später wurde das Vieh wieder auf dieselbe Weide getrieben. Seitdem ist kein Fall von Piroplasmose vorgekommen.

In Nord- und Südamerika, Australien und Afrika werden die Rinder durch Baden, Bespritzen oder Überbürsten mit zeckentötende Mittel, wie Rohpetroleum, Lysol, Arsenik und Holzteer



enthaltendem Wasser von den Zecken befreit. Der Zweck des Badens ist weniger die Vertilgung der Zecken auf einer gewissen Weide, als die Verhinderung der Übertragung des Texasfiebers durch Rindvieh auf Teile des Landes, wo die Krankheit nicht vorkommt. Solche zeckentötenden Bäder wurden zuerst in Fort Worth in Texas angewendet. In Argentinien, wo die Vertilgung der Texasfieberzecke (la garrapata) vielleicht am systematischsten unter Leitung eines besonderen Bureaus des Ministeriums für Landwirtschaft betrieben wird, ist das ganze Land in Bezug auf das Vorkommen des Texasfiebers in drei Zonen eingeteilt: Eine infizierte Zone, eine mittlere und eine freie Zone. Tiere, die von der ersteren nach einer der anderen, oder von der mittleren Zone nach der freien gebracht werden sollen, müssen erst gebadet werden. Erst wurde das Untertauchen der Tiere angewendet, jetzt Schwimmbäder. Der Staat hat 55 Badeanstalten errichtet, außerdem gibt es 450 private, vom Staat genehmigte. Ich habe mir ein paar von ihnen besehen. Sie eignen sich ohne Zweifel für Argentinien mit seinen großen Rinderherden sehr gut, aber nicht für schwedische Verhältnisse. — Auch ein Bespritzen mit den gewöhnlich starkriechenden, zeckentötenden Mitteln ist bei Milchkühen nicht ratsam, wohl aber ein Bepinseln der Stellen, wo die Zecken meistens sitzen, zur Erleichterung des Ablesens.

Zuletzt erwähne ich ein von mir vorgeschlagenes Verfahren, nach welchem eine Weide von Zecken befreit werden kann, obschon das Rindvieh dort bleibt. Es kann angewendet werden, falls alle Rinder des Nachts in den Stall gebracht werden, was an verschiedenen Stellen geschieht, und besteht in täglichem Ablesen der weiblichen Zecken an den Tieren. Die Weibchen werden, bevor sie abfallen, so groß, daß sie auf den Tieren leicht zu finden sind. Die praktische Ausführung wäre am einfachsten so zu ordnen, daß jemand den Auftrag erhält, die Zecken gegen eine gewisse Bezahlung für 100 Stück einzusammeln und im Gutskontor abzuliefern, das dafür zu sorgen hat, daß sie verbrannt oder sonst getötet werden.

Am Anfang dieses Berichtes habe ich auf die große Bedeutung des Weiderots und seine zunehmende Verbreitung in Schweden hingewiesen. Wie aus dem Vorhergehenden ersichtlich ist, gibt es indessen mehrere für die Verhältnisse Schwedens passende Methoden zur Ausrottung der Krankheit oder zur Verminderung

der Verluste durch dieselbe: Die Strauchvegetation wird in den Piroplasmosehürden entfernt; das Rindvieh wird einen ganzen Sommer von ihnen fern gehalten, so daß die Zecken verhungern; wo das Rindvieh über Nacht eingestallt wird, werden sie systematisch von den leicht anzutreffenden, relativ großen Zeckenweibchen befreit, die gesammelt und getötet werden, so daß sie keine Eier legen können. Je nach den lokalen Verhältnissen kann man zwischen diesen Maßregeln wählen, und wo keine von ihnen vollständig durchführbar ist, eine natürliche Immunisierung anzuordnen suchen. Für die Behandlung der Erkrankten sind fortgesetzte Versuche mit Trypanblau intravenös oder subkutan sowie Chloretum chinicum subkutan vollständig angebracht.

II.

158 mit Trypanblau behandelte Fälle von Piroplasmose beim Rinde.

Eine Kasuistik, zusammengefaßt und bearbeitet von

Bataillonstierarzt **H. Waxberg**.

Um möglichst schnell einen Grund zu einem zuverlässigen Urteil über den Wert des Trypanblaus bei der in Schweden vorkommenden Form der Piroplasmose beim Rinde zu schaffen, wurden zu Anfang des Sommers 1914 von dem Veterinärbakteriologischen Staatsinstitute Frageformulare an viele praktizierende Tierärzte in verschiedenen Gegenden des Landes versandt. Das Verfahren war gerade nicht das idealste, um den therapeutischen Wert eines neuen Präparates zu ermitteln, es war aber schnell und hat unzweifelhaft zu praktisch brauchbaren Aufschlüssen geführt. Im Jahre 1914 liefen 55 Formulare ein. Im Jahre 1915 wurde auf dem eingeschlagenen Wege fortgefahren und die Formularernte betrug für dieses Jahr 103. Diese Zahlen geben indessen keinen klaren Begriff von dem Umfange, in welchem das Mittel im Lande zur Anwendung gekommen ist. So meldet ein Kreistierarzt, der im Jahre 1915 über einen einzigen Fall Bericht eingesandt hat, daß er in demselben Jahre 40—50 Tiere und im Jahre 1914 mindestens ebenso viele mit Trypanblau behandelt hat. Daß es sich in all den Fällen, die das Formular-Material umfaßt, um Piroplasmose gehandelt hat, ist teils durch Feststellung von Parasiten in den eingesandten Blutpräparaten bewiesen und teils unzweideutig aus den Krankheitsbeschreibungen hervorgegangen.

Die Berichte behandeln Fälle aus verschiedenen Teilen des Landes, und zwar aus den Provinzen Södermanland, Uppland, Nerke, Wärmland, Bohuslän, Småland, Halland, Blekinge, Schonen. Von den behandelten Tieren sind 6 männlich, die übrigen weiblich gewesen. In Altersgruppen ist die Verteilung folgende gewesen: 5 St. ein Jahr, 19 St. zwei Jahre, 33 St. drei Jahre, 23 St. vier Jahre, 24 St. fünf Jahre, 16 St. sechs Jahre, 11 St. sieben Jahre, 10 St. acht Jahre, 5 St. neun Jahre, 7 St. zehn Jahre, 1 St. elf Jahre, 2 St. vierzehn Jahre sowie 2 St. fünfzehn Jahre. Über 3 St. fehlen Angaben.

Der erste mitgeteilte Fall traf den 20. Juni, der letzte den 28. September ein. Die meisten Fälle stammen aus der Johannizeit sowie Mitte Juli.

Ein bestimmtes Maß für die Länge der Inkubationszeit hat nicht festgestellt werden können. Die kürzeste Zeit, die von dem Augenblick, wo das Tier auf die Weide getrieben wurde, bis zu dem, wo die ersten Symptome hervortraten, verflossen ist, war 8 Tage. Nicht ausgeschlossen, obschon wenig wahrscheinlich, ist indessen, daß das fragliche Tier im Stall infiziert worden ist. In einem anderen Falle ist ein Tier 14 Tage auf der Weide gewesen und dann eingestallt worden. 8 Tage nach der Einstallung zeigte sich die Krankheit. Auch in diesem Fall ist natürlich eine Stallinfektion nicht ausgeschlossen, obschon noch unwahrscheinlicher als in dem vorhergehenden Falle. Die Inkubationszeit dürfte nicht unter 8 Tage betragen.

Das Präparat ist den Tieren in $^1/_2$—2% Wasserlösung in Dosen von 0,75—3 g gegeben worden. In der Regel ist die Lösung subkutan, zuweilen intravenös eingespritzt worden. In schwereren Fällen ist die Dosis wiederholt oder eine subkutane Injektion durch eine intravenöse komplettiert worden.

Das Symptom, das die Behandlung verursacht hat, ist stets Hämoglobinurie in verschiedenen Stadien gewesen, wobei der Harn Farbenstufen von teerähnlichem Schwarz bis zu hell kirschfarbig aufgewiesen hat.

Von den 158 Fällen, die die Berichte umfassen, haben den Angaben gemäß 21 nach längerer oder kürzerer Zeit einen letalen Ausgang genommen.

Wenn man die Versuche gerecht beurteilen will, muß man indessen natürlich die Fälle ausschließen, in denen der Ausgang von



dem behandelnden Tierarzte a priori als stark problematisch beurteilt werden mußte, in denen die Blutveränderungen offenbar so groß waren, daß eine Restitutio ad integrum nicht zu erwarten war. Eine nähere Untersuchnng des Verlustkontos zeigt, daß in nicht weniger als 11 der Fälle, in denen die Behandlung resultatlos gewesen ist, diese zu spät eingeleitet wurde, weil die betreffenden Tierbesitzer die Krankheit nicht rechtzeitig beobachtet haben und der hinzugerufene Tierarzt die Behandlung unter wirklichen Kollapssymptomen (subnormale Temperatur und starke Schwäche) einleiten mußte.

Zieht man diese 11 Fälle von der Gesamtsumme der behandelten 158 Fälle ab, so verbleiben 147 mit einem Verlust von 10. Der Verlustprozentsatz beträgt somit 6,8%. Professor Bergman gibt die Sterblichkeitsziffer für das von Piroplasmose ergriffene Rindvieh in Schweden auf 20% an. Die Trypanblautherapie hat sich somit im Stande gezeigt, diese Ziffer bedeutend herunterzudrücken.

Bei der Beurteilung der Wirkung des Mittels scheinen drei Faktoren vor allem in Betracht zu ziehen zu sein: die Virulenz des Ansteckungsstoffes am Orte, das Alter und die Widerstandskraft des Tieres sowie die Zeit zwischen dem ersten Symptom und der Einleitung der Behandlung.

Was zuerst die Virulenz betrifft, so scheint sie an verschiedenen Orten wesentlich wechselnd gewesen zu sein. Die schwersten Fälle sind in den Waldgegenden oder da, wo die Krankheit lange stationär gewesen ist, vorgekommen. Hierin liegt ja nichts Überraschendes, dieser Umstand hat aber beim Stellen der Prognose und für die Beurteilung des Ergebnisses der Behandlung im Verhältnis zur Zeit ihrer Einleitung und der Art der Applizierung und Dosierung des Mittels Bedeutung.

Da Theiler den letalen Ausgang in direkte Verbindung mit der kürzeren oder längeren Zeit, die zwischen dem Auftreten der Hämoglobinurie und der Einleitung der Behandlung vergeht, setzen will, werden die folgenden Ziffern (S. 378) für die Beleuchtung dieser Frage von Interesse sein.

Mit der Erwähnung dieser Ziffern ist nicht gesagt, daß nicht als Folge der frühzeitigen Behandlung die Rekonvaleszenz abgekürzt wird, der Harn früher klar wird und der Allgemeinzustand schneller sich bessert.



Innerhalb	6 Std.	nach dem Krankheitsausbruch haben	35 St. Einspr. erhalten	— 5 tot	= 14,3 %
„	12 „	„ „ „	31 „ „ „	— 2 „	= 6 %
„	24 „	„ „ „	4 „ „ „	— 8 „	= 17 %
„	36 „	„ „ „	10 „ „ „	— 0 „	= 0 %
„	48 „	„ „ „	12 „ „ „	— 2 „	= 16,6 %
„	60 „	„ „ „	6 „ „ „	— 1 „	= 16,6 %
„	3 Tag.	„ „ „	8 „ „ „	— 0 „	= 0 %
„	3½ „	„ „ „	1 „ „ „	— 0 „	= 0 %
„	4 „	„ „ „	2 „ „ „	— 0 „	= 0 %
„	1 Woche	„ „ „	3 „ „ „	— 3 „	= 100 %

Auf die rein klinische Wirkung des Präparates will ich in größter Kürze eingehen. In der Regel sind die Einspritzungen auf der Höhe einer Fieberkurve erfolgt. Die von Theiler gemeldete Steigerung der Temperatur in den ersten 6—12 Stunden nach der Injektion konnte in 52 von 90 Fällen bestätigt werden. Gewöhnlich handelte es sich um Zehntel eines Grades, in einem Falle sprang die Temperatur um 1,7° in die Höhe. Im allgemeinen folgt auf die Einspritzung eine Temperaturkrisis, als zweiter Moment kommt das Klarwerden des Harns, dann geht die Temperatur wieder auf die normale Höhe herunter und verbleibt so; die Freßlust kommt, wo sie herabgesetzt war, wieder. Der Appetit spielt übrigens eine viel größere Rolle als prognostischer Wertmesser, als die Farbe des Harns. In vielen Fällen hat sich gezeigt, daß eine Verschlechterung der Freßlust — der Harn mag bis zur Klarheit abgefärbt worden sein — mit großer Wahrscheinlichkeit einen letalen Ausgang bedeutet. In den gelinderen Fällen ist die Freßlust trotz einer starken Färbung des Harns gar nicht oder nur wenig beeinflußt. In verschiedenen Fällen scheint der Kotabsatz während der Zeit, die die Beobachtungen umfassen, normal gewesen zu sein. In der Regel hat jedoch bei Beginn der Behandlung Diarrhoe vorgelegen. In prognostischer Beziehung etwas ungünstiger stellen sich die Fälle, in denen eine Obstipation vorliegt.

Zur Beleuchtung der Immunitätsfrage sei mitgeteit, daß mehrere Fälle beschrieben worden sind, in denen ein Überstehen der Krankheit nicht vor einer späteren Infektion geschützt hat. Die Rückfälle scheinen indessen alle gelinderer Natur gewesen zu sein und sind nach der Behandlung mit Trypanblau zur Gesundheit gegangen.

Von einer Seite (Edlund, Nerke) sind einige Fälle von Blutharnen in Zusammenhang mit dem Kalben gebracht worden. Sie sind alle im Nachwinter eingetreten. Es ist weder mittels Blutproben noch auf andere Weise gelungen, einen Zusammenhang zwischen dieser Krankheit und der Piroplasmose zu finden. Die Fälle sind jedoch alle sehr schnell mittels Trypanblau kupiert worden.

Einer zusammenhängenden und vollständigen Auffassung von der direkten Wirkung des Präparats auf die Parasiten in der Blutbahn hätten Serien von Ausstrichpräparaten zu Grunde gelegt werden sollen, die das Blutbild in verschiedenen Zeitmomenten nach der Injektion zeigen. Zur Ausführung solcher Untersuchungen hat sich aber bis jetzt noch keine Gelegenheit geboten.

(Aus der Medizinischen Klinik der k. u. k. Tierärztlichen Hochschule in Wien, Vorstand: Prof. Dr. W. Zwick.)

Filariosen bei einheimischen Pferden.
(Vierte Mitteilung.)

Von

Dr. **D. Wirth.**

(Mit Tafel VIII—XI.)

(Eingegangen am 27. November 1916.)

In den Jahren 1911, 1912 und 1913 habe ich in dieser Zeitschrift einige Mitteilungen über das Vorkommen von Mikrofilarien im Blute einheimischer Pferde veröffentlicht. Diese Mitteilungen betrafen hauptsächlich die klinischen Erscheinungen, die bei Pferden mit Mikrofilarien im Blute beobachtet wurden.

Das k. u. k. Kriegsministerium hat in sehr dankenswerter Weise der medizinischen Klinik ein mit Mikrofilarien behaftetes Pferd zu Studienzwecken überlassen. Bei diesem Pferde konnten weitere eingehende Untersuchungen über die Morphologie und Biologie der Mikrofilarien und über die Frage nach dem Elterntiere der Mikrofilarien vorgenommen werden, deren Ergebnisse im folgenden zusammenfassend niedergelegt sind. Die vorliegende Arbeit war bereits Ende 1914 abgeschlossen.

Das betreffende Pferd — das sechste in die Klinik eingestellte mit Mikrofilarien behaftete — war 4 Jahre alt; es stammte aus dem Gestüt des Kovacs Miklos in Homok und befand sich seit 27. Juni 1913 in dem Fohlenhofe Tolna-Ozora in Ungarn, woselbst Bahnmüller auf meine Anregung bereits im Sommer 1912 zahlreiche Fälle von Filariosis feststellte (Lit. 9). Irgendwelche mit der Filariosis zusammenhängende Krankheitserscheinungen wurden in Tolna-Ozara bei dem Pferde nicht festgestellt. Das Tier hat im Fohlenhofe die Druse überstanden. Da es sich einen Bruch des einen Hüfthöckers zugezogen hatte, wurde es ausgemustert.



An der Klinik wurde das Pferd vier Monate lang (Mai—August 1914) beobachtet. Während dieser Zeit hielt sich die innere Körpertemperatur im allgemeinen in normalen Grenzen; meistens bewegte sie sich zwischen 37,5° und 37,9° C; selten überschritt sie diese Grenzen, einigemale betrug sie jedoch nur 37,3° und 37,4° C. Die Atmung schwankte zwischen 10 und 16 Zügen, der Puls zwischen 34 und 40 Schlägen in der Minute. Die Herztätigkeit war auffallend unregelmäßig, sie setzte häufig, ungefähr nach jedem 4. Schlage, aus. Die Herztöne waren rein, jedoch war der erste Herzton häufig, manchmal auch der zweite verdoppelt. Der Puls war ebenso aussetzend wie die Herztätigkeit. Bei jeder Beunruhigung des Pferdes wurde die Herztätigkeit auffallend stürmisch. Häufig wurde bemerkt, daß das Pferd die Mauer, die eiserne Krippe oder die Kleider des Untersuchenden beleckte. Sonstige Symptome wurden nicht beobachtet. Die Freßlust und das Allgemeinbefinden des Pferdes waren stets sehr gut. Der Harn zeigte bei wiederholten Untersuchungen eine normale Beschaffenheit, im Sediment wurden keine Mikrofilarien gefunden. Bei der Blutuntersuchung wurden nahezu in jedem Bluttropfen 1—3 Mikrofilarien festgestellt. Drei Wochen früher fand Bahnmüller bei dem Pferde in jedem zweiten Präparate eine Mikrofilarie. Die weiteren durchschnittlichen Werte, die bei der Blutuntersuchung sich ergaben, waren folgende: Hämoglobin = 97,5° nach Sahli; rote Blutkörperchen = 11158000; weiße Blutkörperchen = 13376; das Verhältnis der roten zu den weißen Blutkörperchen = 1 : 804; Lymphozyten = 30,8 %; polymorphkernige neutrophile Leukozyten = 60 %; eosinophile Leukozyten = 5,2 % (4—8,3 %); Mononukleäre und Übergangsformen = 4 %.

Das Krankheitsbild der Filariosis (Mikrofilariosis) beim Pferde.

Aus den von mir bisher angeführten Kranheitsgeschichten (siehe auch Lit. 7, 8, 9) läßt sich über die Filariosis der Pferde folgender Befund gewinnen:

Die Filariosis kommt bei Pferden hauptsächlich in der wärmeren Jahreszeit vor. Bisher wurden hauptsächlich jüngere Tiere (Fohlen) betroffen. Das älteste, mit Mikrofilarien behaftete Pferd war 8 Jahre alt. Das Vorkommen von Mikrofilarien bei älteren Pferden ist selbstverständlich nicht ausgeschlossen.



Die innere Körpertemperatur bei den betreffenden Pferden war zumeist entweder subnormal oder hielt sich knapp über der unteren Grenze der normalen. Während die normale Körpertemperatur beim Pferd 37,5° bis 38,5° C beträgt, wobei sich die Temperaturen häufig zwischen 38,0° bis 38,5° C bewegen, finden wir bei der Filariosis die innere Körpertemperatur entweder ständig unter 37,5°, also z. B. 37,1° bis 37,3°, einmal sogar 35,2° C, oder es ist die Körpertemperatur nur wenige Zehntelgrade über 37,5° erhöht. Doch kamen zeitweise auch gegen 38,5° ansteigende Temperaturen vor.

Allgemeine Mattigkeit, unlustiges, apathisches Benehmen, eine etwas verminderte Freßlust mit zeitweiliger Besserung sind weitere Erscheinungen dieser Krankheit. Die am meisten in die Augen fallende Erscheinung ist die rasche Ermüdung der Pferde bei der Arbeit, die speziell bei Reitpferden deren Verwendung gänzlich ausschließen kann.

Ob die unregelmäßige Herztätigkeit, die einzelne Tiere zeigten, als charakteristisches Symptom der Filariosis angesehen werden kann, möchte ich nicht entscheiden, da diese Erscheinung bei Pferden im allgemeinen sehr häufig beobachtet wird.

Als besonders beobachtenswerte Symptome wären noch zu erwähnen: das zuweilen vorkommende plötzliche unvermittelte Zusammenstürzen der Pferde im Stalle und hochgradige Kollapszustände. Mandel hat die Ansicht ausgesprochen, daß die von Willach (Lit. 11) und Schwarznecker (Lit. 10) im Bulbus mondblinder Pferde gefundenen Rundwurm-Embryonen möglicherweise mit der Filariosis in Verbindung zu bringen seien. Wir konnten in keinem der von uns beobachteten Fälle von Filariosis gleichzeitig Mondblindheit feststellen. In Tolna-Ozora, wo die Mondblindheit nicht selten ist, wurden Mikrofilarien bei mondblinden Pferden bis jetzt nicht gefunden.

Wie aus der Beschreibung der durch Mikrofilarien ausgelösten Krankheitserscheinungen hervorgeht, bietet zur Feststellung der Filariosis die Anamnese die hauptsächlichsten Anhaltspunkte. Gewöhnlich wird außerdem berichtet, daß die Krankheit schon seit drei Monaten bis zu einem Jahre bestehe.

Für die Diagnose am wichtigsten ist der Nachweis von Mikrofilarien im Blute. Die Zahl der in einem Tropfen Blutes vorhandenen Mikrofilarien ist verschieden; in unseren Fällen schwankte



sie zwischen 1—6, doch kann ihre Zahl so gering sein, daß man erst in jedem 5. oder 10. Bluttropfen eine Mikrofilarie findet; manchmal gelingt überhaupt nur der Nachweis eines einzigen Exemplares.

Einen ebenso wichtigen Befund, wie den eben angeführten, liefert speziell auch für solche Fälle, in denen der Nachweis der Mikrofilarien nur vereinzelt gelingt, die Untersuchung des Blutes nach der morphologischen Seite. In allen Fällen war eine und zwar oft recht beträchtliche Vermehrung der eosinophilen Zellen festzustellen. Während beim Pferde der normale Gehalt des Blutes an eosinophilen Zellen ungefähr 3% sämtlicher Leukozyten ausmacht, konnte bei Filariosis eine Vermehrung bis über 8% gefunden werden. Die Vermehrung der großen, maulbeerfruchtähnlichen Zellen fällt oft schon im Nativpräparate auf. Die Erscheinung der Hypereosinophilie kann jedoch keineswegs als spezifisches Merkmal dieser Krankheit gedeutet werden. Bekanntlich findet man ja bei allen durch Würmer hervorgerufenen parasitären Krankheiten des Menschen und der Tiere eine derartige Vermehrung der eosinophilen Zellen. Sie tritt jedenfalls unter dem Einflusse von Stoffwechselprodukten der Parasiten ein, als Reaktion von Seiten der blutbildenden Organe. Das Vorhandensein einer Hypereosinophilie besitzt demnach, wenn auch keinen spezifischen, so doch einen gewissen diagnostischen und differentialdiagnostischen Wert.

Eine wesentliche Vermehrung der weißen Blutkörperchen war in den von mir untersuchten Fällen von Filariosis nicht vorhanden. Auch hielten sich die Werte der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes in normalen Grenzen. Hyperleukozytose und Anämie kommt zwar bei der Filariose der Hunde vor, nicht aber bei jener der Pferde; hier wurden im Gegenteile für die weißen Blutkörperchen zuweilen Zahlen gefunden, die eher für deren Verminderung sprechen. Die prozentuellen Werte der Lymphozyten waren mit Ausnahme eines einzigen Falles hohe. (Yakimow, Lit. 12, gibt für die Turkestan-Filariose ähnliche Blutbefunde an.)

Wie aus den früher wiedergegebenen Krankheitsgeschichten sich ergibt, zeigt durchaus nicht jedes Pferd, das Mikrofilarien in seinem Blute beherbergt, klinisch nachweisbare Krankheitserscheinungen. Vielmehr gibt es Mikrofilarienträger, die völlig gesund scheinen; dies dürfte sogar für gewöhnlich zutreffen.



Daß die Mikrofilarien als Ursache der von uns bei Pferden beobachteten Krankheitserscheinungen anzusehen sind, ergibt sich aus folgendem: 1. waren in unseren Fällen andere Ursachen nicht nachweisbar; 2. trat mit dem Verschwinden der Mikrofilarien aus dem Blute in jenen Fällen, in denen eine dauernde Beobachtung möglich war, vollkommene Heilung ein; 3. wurden von anderen Autoren sowohl beim Menschen als auch bei Tieren mit Mikrofilarienbefunden einhergehende Krankheitszustände wiederholt beschrieben. Da aber auch bei gesunden Pferden Mikrofilarien sich vorfinden, so ist die Filariosis vor allem in jenen Fällen, wo nur vereinzelte Mikrofilarien gefunden werden, als Krankheitsursache erst dann anzunehmen, wenn die klinische Untersuchung ein Übereinstimmen mit dem beschriebenen Krankheitsbilde und das Fehlen anderweitiger Krankheitsursachen ergibt. In jenen Fällen, in denen Mikrofilarien nur in geringer Zahl oder gar nicht (Lit. 9) nachgewiesen werden können, muß insbesondere jeder Prozeß, der Eosinophilie hervorzurufen imstande ist (Bronchitis, Emphysem, Darmparasiten), ausgeschlossen werden.

Prognose. Die Filariosis verläuft quoad vitam durchweg günstig. Die Heilung nimmt allerdings in der Regel längere Zeit, mehrere Wochen oder Monate, in Anspruch. In den von uns beobachteten Fällen scheint die Heilung eine vollkommene gewesen zu sein. Wenigstens wurden Rezidiven bisher nicht beobachtet.

Behandlung. Mit Mikrofilarien behaftete Pferde, die gesund erscheinen, bedürfen keiner Behandlung. Sind Krankheitserscheinungen vorhanden, so kann eine Therapie versucht werden. Atoxyl (in Mengen von 1—2 g wiederholt subkutan) wurde von uns in einzelnen Fällen angewendet, doch war der Erfolg kein offensichtlicher. Vielmehr gewannen wir den Eindruck, daß die Heilung eine langsam fortschreitende, über 2—4 Monate sich erstreckende Selbstheilung sei. Medikamente, die imstande wären, die Mikrofilarien für immer zum Verschwinden zu bringen, sind überhaupt nicht bekannt. Pikrinsaures Kalium, Salvarsan, Antimonyl-Anilintartrat usw. wurden verschiedentlich beim Menschen und beim Hunde versucht. Positiven Erfolgen einzelner Autoren stehen aber negative Ergebnisse anderer gegenüber. Intermittierende fieberhafte Krankheiten (Angina bei Fall III Lit. 8, Brustseuche bei Fall I Lit. 7) schienen den Heilungsprozeß zu beschleunigen.



Technik der Mikrofilarien-Untersuchung.

Bevor wir uns nach Besprechung des Krankheitsbildes der Filariosis der näheren Beschreibung der bei Pferden gefundenen Mikrofilarien zuwenden, sei, um Wiederholungen zu vermeiden, zunächst die zur Untersuchung der Mikrofilarien angewendete Technik angegeben.

Die Blutgewinnung erfolgt am besten aus der Augenwinkelvene in der Weise, daß die Vene komprimiert und mit einer Lanzette in das pralle Gefäß eingestochen wird. Durch Einstich in die Lippenschleimhaut gelingt es ebenfalls, die notwendige Anzahl von Bluttropfen zu erhalten, doch ist die erstere Art der Blutgewinnung vorzuziehen, da aus der Lippe das Blut nicht immer in genügender Menge herausquillt. Wird eine größere Menge Blutes benötigt, so entnimmt man es aus der Drosselvene

Wesentlich ist die Verwendung von dicken Blutausstrichen für die Untersuchung. Falls Deckgläschen benützt werden, empfiehlt es sich, etwas größere Sorten (22 × 22) zu verwenden.

Färbung der Mikrofilarien. 1. Die einfachste Methode zum Nachweise der Mikrofilarien ist die Herstellung eines Nativpräparates. Mit einem Deckgläschen oder einer Öse wird ein größerer Blutstropfen auf einen Objektträger gebracht und mit einem Deckgläschen bedeckt. Die Untersuchung erfolgt bei geschlossener Blende und bei schwacher Vergrößerung. Für gewisse Zwecke untersucht man mit der Immersionslinse; hierbei ist die Einstellung im Dunkelfelde (Reicherts Spiegelkondensor) von Vorteil.

2. Eine weitere, sowohl zum Nachweise als auch zur Zählung der Mikrofilarien dienende, von verschiedenen Autoren angewandte, einfache und gute Methode ist folgende: Auf einen Objektträger wird ein größerer Blutstropfen gebracht und mit der Lanzette möglichst gleichmäßig in dicker Schicht verteilt. Nachdem die Blutschicht eingetrocknet ist (10 Minuten; die Präparate können aber auch viel länger trocknen), wird sie von Hämoglobin befreit. Zu diesem Zwecke wird der Objekträger mit der bestrichenen Seite nach unten in destilliertes Wasser eingelegt. Je nachdem die Blutschicht längere oder kürzere Zeit eingetrocknet wurde, löst sich das Hämoglobien mehr oder weniger rasch aus der Blutschicht, die nunmehr einen feinen grauen Belag darstellt. Die so vorbehandelten Präparate werden alsdann mit Alkohol von steigender Konzentration oder in absolutem Alkohol allein während einiger Minuten fixiert, mit Wasser abgespült und mit Hämatoxylin (Boehmer) kräftig gefärbt. Vor der Untersuchung werden die Präparate mit Cedernöl gleichmäßig überstrichen, was die Durchsichtigkeit wesentlich erhöht.

3. Zur Untersuchung des zelligen Aufbaues der Mikrofilarien wird mit gewissem Erfolge das von Looss angegebene Verfahren angewendet. Es ist dies eine Methode, die erst in jüngster Zeit durch bedeutend bessere überboten wurde. Die Deckgläschen werden mit einer dickeren Blutschicht beschickt und mit der noch nassen Schicht nach unten 1—3 Minuten lang



in 70 % Alkohol gelegt, der auf ungefähr 60° C erwärmt wurde. Die Deckgläschen sollen an der Oberfläche des Alkohols kurze Zeit verbleiben. Die so fixierten Präparate können in 70 % Alkohol längere Zeit hindurch aufbewahrt werden. Vor der Färbung kommen die Präparate auf je eine Minute in Alkohol von steigender Konzentration. Gefärbt wird mit Hämatoxylin (Böhmer), entwässert in Alkohol, aufgehellt in Bergamottöl, eingeschlossen in Kanadabalsam.

4 Die Vital- oder Frischfärbung (Fülleborn, Rodenwaldt) mit einer Lösung von Azur II in destilliertem Wasser (1:3000, Rodenwaldt) eignet sich ebenfalls zum Studium der Organe der Mikrofilarien. Ein Tropfen Blut und ein Tropfen der Azurlösung werden auf dem Objektträger gemischt und mit einem Deckgläschen bedeckt. Die Mikrofilarie bleibt längere Zeit am Leben, nimmt aber trotzdem Farbstoff auf.

Alle bisher angeführten Färbemethoden werden aber übertroffen durch die erst in letzter Zeit von Fülleborn (Lit. 23) in die Technik der Mikrofilarien-Untersuchung eingeführten Verfahren, von denen folgende zwei von uns mit bestem Erfolge angewendet wurden:

5. Azur-Eosin-Färbung nach Fülleborn. Frisch getrocknete, nicht allzu dicke Blutausstriche auf Deckgläschen werden $1^1/_2$—3 Stunden lang in einer Lösung gefärbt, die hergestellt wird aus 4 ccm alkalischer 1 % Azur II-Lösung + 100 ccm 0,9 % = Kochsalzlösung. Hernach werden die Deckgläschen in eine 1 % Lösung von Eosin (B. A. extra Grübler) in 0,9 % Kochsalzlösung auf 10—20 Minuten gebracht. Die Präparate dürfen in der ersten Lösung nur solange verweilen, bis der Mikrofilarienkörper ganz schwach bläulich erscheint. Die Untersuchung erfolgt ohne jede weitere Behandlung in der Eosinlösung oder in 0,9 % Kochsalzlösung.

6. Karbol-Methylgrün-Pyronin-Färbung nach Fülleborn. Frisch getrocknete Blutaustriche kommen auf 1—2 Minuten in 0,9 % Kochsalzlösung, dann auf eine halbe Stunde oder länger in Karbol-Methylgrün-Pyronin (Pappenheim-Unna, Grübler), dem $^1/_{10}$ des Volumens 9 % Kochsalzlösung hinzugefügt wurde. Hierauf erfolgt Differenzierung in 60 % Alkohol während 10 Sekunden, in 30 % ebenfalls 10″ und in absolutem 20″—30″ lang. Alsdann Aufhellen in Bergamottöl, Einbetten in Kanadabalsam.

Die Untersuchung der nach den Methoden 3—6 angefertigten Präparate erfolgt mit der Immersionslinse.

Zählung der Mikrofilarien. Will man vergleichende Untersuchungen über die Anzahl der Mikrofilarien im Blute anstellen, so ist es notwendig, die Mikrofilarien in einer bestimmten Blutmenge zu zählen. Als „Standard-Maß“ für diese Untersuchungen beim Menschen gelten 20 cmm Blut. Da aber beim Pferde die Mikrofilarien bei weitem nicht in so großer Anzahl vorkommen wie beim Menschen (hier bis zu 300—600 in einem Tropfen), so war es notwendig, zur Zählung eine größere Menge Blut zu verwenden und zwar benützte ich stets 0,1 ccm = 100 cmm. Diese Menge wird in eine Pipette aufgenommen, auf einen Objektträger gebracht und dort mit einer Lanzette in möglichst gleichmäßiger Schicht ausgestrichen. Die Präparate werden getrocknet und in der unter Nr. 2 des Kapitels „Färbung“ beschriebenen Weise weiterbehandelt.



Fülleborn empfiehlt, die Pipette nach dem Ausblasen des Blutes mit Kochsalzlösung 1—2 mal durchzuspülen, um etwa an den Wänden der Pipette anhaftende Mikrofilarien frei zu machen. Die mit der Kochsalzlösung beschickten Objektträger werden nicht von Hämoglobin befreit, sondern nach dem Trocknen sofort fixiert. Ich habe diese Nachspülungen bei einer großen Anzahl von Zählungen geübt, ohne aber jemals eine einzige Mikrofilarie zu Gesichte zu bekommen, weshalb ich später die Nachspülungen nicht mehr anwandte. Die viel geringere Anzahl der Mikrofilarien beim Pferd erklärt diesen Umstand wohl zur Genüge.

Anreicherungsverfahren. Zur Anreicherung wird eine größere Menge Blut aus der Vena jugularis entnommen und defibriniert. Das defibrinierte Blut wird in Zentrifugen-Röhrchen gefüllt und bei größter Geschwindigkeit längere Zeit (2 Stunden und länger) zentrifugiert. Man findet dann an der Grenze zwischen Serum und roten Blutkörperchen die Mikrofilarien vor, von wo sie mit einer Oese entnommen werden können.

Messung der Mikrofilarien. Zu den Messungen an Mikrofilarien verwendet man ein Okularmikrometer und eine Immersionslinse. An lebenden Exemplaren fallen die Messungen nur annähernd richtig aus. An fixierten gestreckten Exemplaren können die Messungen direkt vorgenommen werden, sonst ist mit Vorteil ein Zeichenapparat zu verwenden.

Nachweis der Mikrofilarien. Hierzu bedient man sich am besten des Nativpräparates oder des enthämoglobinisierten gefärbten Trockenpräparates (Untersuchung bei schwacher Vergrößerung). Sind zahlreiche Mikrofilarien vorhanden, so gelingt der Nachweis sofort in dem ersten Präparate. Im gegenteiligen Falle muß zu wiederholten Malen eine größere Anzahl von Präparaten (mindestens 10) untersucht werden. In solchen Fällen verwende man auch das Anreicherungsverfahren. Die Durchsicht des Präparates hat systematisch von dem einen Ende zu dem anderen fortschreitend zu erfolgen, da sonst die Mikrofilarien trotz ihrer Größe übersehen werden können.

Morphologie und Biologie der Mikrofilarie.

Im Nativpräparate bemerkt man die Mikrofilarie als ein weißes, langes und schmales Würmchen, das ungefähr die Breite eines roten Blutkörperchens und eine 50 mal so große Länge besitzt (Fig. 1 Lit. 7). Das Würmchen bewegt sich mit äußerst lebhaften schlängelnden Bewegungen zwischen den roten Blutkörperchen hin und her, wobei es sich hie und da zu einer Spirale aufrollt oder zu einer Geraden streckt. Die schlängelnden Bewegungen des Würmchens sind außerordentlich rasche. Es ist oft schwer, die Mikrofilarie auch bei schwacher Vergrößerung im Gesichtsfelde zu behalten. Trotzdem steht die tatsächliche Ortsbewegung in keinem Verhältnis zu der außerordentlichen Lebhaftigkeit und Energie der schlängelnden Bewegungen.



Die Größenverhältnisse des Tierchens lassen sich im Leben wegen seiner lebhaften Bewegungen nur halbwegs genau in einem Momente der Ruhe und Streckung bestimmen. Die Länge beträgt durchschnittlich etwa 250 bis 290 μ, die Breite 5 bis 7 μ. Abgestorbene Mikrofilarien sind stets kürzer, infolge ihrer Schrumpfung (Vgl. pg. 16). Das vordere Körperende präsentiert sich als stumpf, das hintere als spitz ausgezogen. Am vordersten Körperteile ist die Mikrofilarie ungefähr 1 μ schmäler als weiter rückwärts. Ungefähr vom Ende des ersten Zehntels der Körperlänge bis zum Ende des dritten Viertels der Körperlänge ist die Mikrofilarie gleich breit. Im letzten Viertel verjüngt sich der Körper zu einem feinen, fadenförmigen Ende. Bei stärkerer Vergrößerung, und besonders bei Zuhilfenahme der Dunkelfeldbeleuchtung, kann man schon im Nativpräparat wahrnehmen, daß der Körperinhalt aus einer mehr oder weniger granulierten Masse besteht, die seitlich von einer schmalen helleren Zone, der Scheide, umsäumt wird. In der durchsichtigen Scheide steckt die Mikrofilarie wie der Finger im Handschuh. Nach Ansicht verschiedener Autoren soll die Scheide die Eihaut des Embryos darstellen. Ein Festkleben der Scheide am Deckglas, wie es bei manchen Mikrofilarien vorkommt, wurde nicht beobachtet

Verwendet man zum Nachweise der Mikrofilarien enthämoglobinisierte Trockenpräparate (Färbungsmethoden al. 2), so sieht man die Mikrofilarie bei schwacher Vergrößerung als einen fadenförmigen, gewundenen, tief dunkelblau gefärbten Körper. An einzelnen. Exemplaren bemerkt man, daß die Scheide als lichter, nur ganz schwach gefärbter Streifen den Körper vorne und rückwärts überragt (Fig. 1). Die Lage, die die Mikrofilarien in diesen lufttrockenen Präparaten einnehmen, ist stets eine mehr oder weniger gewundene, jedoch in der Weise, daß im allgemeinen mehr gestrecktere Linien (nicht Spiralen) eingehalten werden (Fig. 2). Schlingenbildungen kommen vor, sind jedoch selten. Die Art der Lage, welche die Mikrofilarien beim Eintrockenen einnehmen, kann als differentialdignostisches Merkmal gegenüber anderen Mikrofilarienarten verwendet werden.

Für die Darstellung von Einzelheiten in den Mikrofilarien im fixierten Zustande sind nur bestimmte Methoden verwendbar. Insbesondere eignet sich die trockene Fixierung mit nachfolgender Giemsa-Färbung nicht für diesen Zweck. Ein derartiges Präparat



zeigt nicht mehr als die Umrisse der Scheide und des stark geschrumpften Körpers, der von einer großen Anzahl von undeutlich abgegrenzten, dunkel gefärbten Körnern ausgefüllt wird. Nur an einzelnen Stellen zeigt diese Körnermasse eine Unterbrechung in Form hellerer Lücken (vergleiche hierzu auch die Fig. 2 bei Lit. 7).

Viel mehr sehen wir hingegen bei Anwendung des Looss'schen Verfahrens (Färbungsmethoden al. 3). Die Mikrofilarien nehmen bei dieser Behandlung im allgemeinen eine ganz gestreckte Lage ein. Es läßt sich wieder feststellen, daß der Körper von der Scheide umgeben wird und daß die letzteren sowohl vorne als auch rückwärts den Körper um ein oft recht beträchtliches verschieden gefaltetes Stück überragt. Der Körper ist dunkelblau gefärbt. Er besteht aus einer großen Anzahl von eng gruppierten Körnern, die sich bei gut gelungener Färbung als rundliche Gebilde deutlich von einander abgrenzen lassen und zwischen denen an drei bestimmten Stellen konstant wiederkehrende helle, körnerfreie Stellen sich befinden. Diese Merkmale lassen sich jedoch erst bei stärkerer Vergrößerung feststellen (Fig. 3).

Messungen an den im fixierten Zustande gefärbten Mikrofilarien ergeben, daß eine verschiedenartige Schrumpfung des Mikrofilarien-Körpers eingetreten ist. Die Scheide schrumpft nicht in demselben Maße, daher überragt sie den Körper wesentlich. Während die durchschnittliche Länge des lebenden Würmchens, wie bereits angeführt, ungefähr 250 bis 290 μ beträgt, erhält man nun als Länge des Körpers Zahlen, die zwischen 150 und 240 μ schwanken; die Scheide überragt den Körper am vorderen Ende meist um ca. 6 bis 16 μ, am rückwärtigen um ca. 20 bis 40 μ. Die Schrumpfung ist eine Erscheinung, die überhaupt bei jeder Technik eintritt. Am stärksten ist sie bei der Trockenfixierung und nachheriger Anwendung irgend eines Farbstoffes; am wenigsten tritt sie ein bei den Fülleborn'schen Methoden.

Jene Färbungen, bei denen das Körperinnere der Mikrofilarie sich als dunkle Körnersäule darbietet, gestatten uns nicht, den zelligen Aufbau, wie ihn die lebende Mikrofilarie zeigt, wahrzunehmen. Die dunkel gefärbte Körnermasse ist vielmehr ein Kunstprodukt, das nach Rodenwaldt dadurch zustande kommt, daß „die sämtlichen Zellen des Darmkanals der Mikrofilarie die Farbe so stark aufnehmen, daß alle Struktur und sonstige Organanlagen



verdrängt werden". Es treten in dieser Körnermasse, den übermäßig mit Farbstoff getränkten Zellen des Darmes, stets nur drei hellere Lücken deutlich hervor, die der Reihe nach bedeuten: die Nervenanlage oder den Nervenring (N), den Exktretionsporus (Ep) und den Genital- oder Analporus (Gp).

Der Nervenring befindet sich näher dem vorderen Körperende der Mikrofilarie. Er verläuft quer durch den Körper als schmaler Streifen, der mit der Längsachse der Mikrofilarie einen spitzen Winkel bildet. Der Exkretionsporus liegt ungefähr an der Grenze des vorderen und mittleren Körperdrittels, der Genitalporus befindet sich im letzten Körperdrittel. Der Exkretionsporus ist größer als der Genitalporus. Beide sind wandständig und nehmen nur ungefähr die Hälfte der Wurmbreite ein.

Will man die innere Struktur und den Organaufbau der Mikrofilarie sichtbar machen, so muß man die Vitalfärbung (Färbemethoden al. 4) oder noch besser eine der von Fülleborn eingeführten Methoden (Färbemethoden al. 5, 6) anwenden. Die Looss'sche Methode macht Einzelheiten bis zu einem gewissen Grade allerdings auch sichtbar, doch sind die anderen Färbungen bei weitem überlegen, da die Körnermasse bei den letzteren nahezu ungefärbt bleibt. Zum genaueren Studium sind diese Methoden überhaupt nicht mehr zu entbehren. An dieser Stelle muß jedoch bemerkt werden, daß alle im folgenden beschriebenen Einzelheiten an einer Mikrofilarie meist nicht beobachtet werden können. Das eine Präparat zeigt diese, das andere jene Einzelheiten, andere wieder lassen keine Details erkennen; erst die Untersuchung einer größeren Anzahl von Mikrofilarien ergibt ein vollständiges Bild. Da aber beim Pferde die Mikrofilarien in verhältnismäßig geringer Anzahl vorhanden sind, so wird die Untersuchung aus diesem Grunde eine äußerst mühsame und zeitraubende.

Die genannten Färbungen ermöglichen es, die als Exkretions- und als Genitalorgan bezeichneten Zellgruppen in natürlichem Zustande färberisch darzustellen. Dies ist von umso größerer Bedeutung, als die Beschaffenheit dieser Organe und deren Lagerung im Verhältnis zur Körperlänge nach Fülleborn, Rodenwaldt u. a. zur Bestimmung der Art der Mikrofilarie benutzt werden kann.

Das Exkretionsorgan. Mit der Immersionslinse kann man feststellen, daß der Farbstoff an der Grenze des vorderen und mittleren Körperdrittels besonders stark eindringt und sich haupt-



sächlich kaudalwärts ausbreitet. An dieser Stelle befindet sich eine nach außen mündende, längsovale, helle, bläschenförmige Lücke, der Exkretionsporus. Bei Anwendung der Vitalfärbung kann man hier das Eindringen des Farbstoffes direkt verfolgen. Die Größe und Gestalt des Porus ist nicht immer dieselbe. Nach Ansicht verschiedener Autoren hängt die äußere Konfiguration des Porus von seinem Füllungszustande ab. Ungefähr eine Wurmbreite hinter dem Exkretionsporus läßt sich eine große Zelle, die Exkretionszelle (Ez), nachweisen. Sie liegt in der Körpermitte und ist halb so breit wie die Mikrofilarie. Die Zelle ist von längsovaler Gestalt, besitzt ein helles Protoplasma und einen in der Mitte gelagerten, tief dunkelblau gefärbten Kern mittlerer Größe und von ovaler Gestalt. Die Zelle ist von einem schmalen dunkelblauen Hof umgeben, der durch einen schmalen Streifen mit dem Porus in Verbindung steht. Außer diesen beiden Gebilden, die den charakteristischen Befund darstellen, färben sich aber bei länger Einwirkung des Farbstoffes auch noch andere, kleinere zellige Gewebe, vor allem die um den Exkretionsporus gelegenen, so daß es mitunter schwer fällt, die charakteristische Exkretionszelle zu erkennen (Fig. 4, 6, 7).

Das Genitalorgan. Die zweite Stelle, an welcher der Farbstoff deutlich eindringt, ist der Genital- oder Analporus. Rodenwaldt faßt die an dieser Stelle sich färbende Zellgruppe als das Genitalorgan auf, eine Ansicht, die allgemein angenommen wurde. Von Seite Looss', Fülleborns und Saisawas (Lit. 33) wird die Richtigkeit dieser Annahme allerdings nicht als sicher erwiesen angesehen. In ähnlicher Weise, wie beim Exkretionsorgan, nur etwas kleiner, tritt hier der Genitalporus als eine nach außen mündende Lücke hervor, deren Größe und Gestalt ebenso variiert wie beim Exkretionsporus. Mehrere Wurmbreiten kopfwärts davon befindet sich die Hauptgenitalzelle (G_1) und zwischen dieser und dem Genitalporus liegen konstant noch drei kleinere Zellen (G_2, G_3, G_4). Die Hauptgenitalzelle ist von ganz bedeutender Größe, sie füllt die Breite der Mikrofilarie nahezu vollständig aus und ist länger als breit. Der Kern ist, ebenso wie bei der Exkretionszelle, tief dunkel und kreisrund. Die Umrisse der Zelle sind nicht immer oval, sondern häufig rechteckig. Von der Zelle G_1 durch einen größeren Zwischenraum getrennt, liegen gegen den Genitalporus zu die drei von einander nur wenig abstehenden Zellen G_2, G_3, und G_4. Diese sind bedeutend kleiner als G_1. Sie liegen näher jener Seite der Mikrofilarie, die



der Mündung des Porus gegenüber liegt (Vergl. Fig. 6 G). Alle Zellen sind von einer dunkleren Farbstoffzone umgeben, die besonders zwischen G_4 und dem Porus sehr kräftig ist. Von der Zelle G_1 breitet sich diese Farbstoffzone spitz zulaufend gegen G_2 zu aus. In ähnlicher Weise wie beim Exkretionsporus färben sich auch um den Genitalporus manchmal noch weitere inkonstante kleine Zellen. Die Entfernungen der Genitalzellen von einander verhalten sich ungefähr folgendermaßen:

G_1—Ap = 10,0 Teile
G_1—G_2 = 4,7 „
G_2—G_3 = 1,3 „
G_3—G_4 = 1,3 „
G_4—Ap = 2,7 „

(Die Entfernungen sind von und bis zur Mitte des Zellkernes bezw. des Genitalporus gemessen, Fig. 4, 6, 7.) (In Fig. 3 Lit. 7 ist das Genitalorgan nur ungefähr richtig gezeichnet. Die Figur stammt aus dem Jahre 1911. Wie damals angeführt wurde, konnte das Genitalorgan in seine 4 Zellen nicht genau aufgelöst werden. Vergleiche hiermit auch die ähnlichen Angaben Mandels, Lit. 4.)

Außer den Zellen des Exkretions- und des Genitalorgans färben sich am besten mit der Frischfärbung in einzelnen Fällen, gewöhnlich erst bei stärkerer Einwirkung des Farbstoffes, auch noch entlang des ganzen Seitenrandes des Körpers der Mikrofilarie mit dem Kerne nach innen gelegene, lange, spindelförmige Zellen. Diese sind besonders in der Nähe des Exkretionsporus häufiger zu sehen. Rodenwaldt faßt die Zellen als Matrixzellen der Subkutikula auf. Die Zahl der sich färbenden Subkutikularzellen kann eine verschiedene sein (1—10 und mehr) (Fig. 7 und die Fig. 3 bei Lit. 7).

In manchen Fällen konnten wir nahe dem kopfseitigen Ende der Mikrofilarie bei Anwendung der Füllebornschen Färbungen zwei unscharfe rote Fleckchen bemerken. Diese dürften ein Analogon zu den roten Mundgebilden darstellen, die bei einigen Mikrofilarien beschrieben wurden (Fülleborn, Saisawa u. a.) (Fig. 4 M). Die dunklen Kerne, die bei der Looss'schen Methode sich so intensiv färben, treten bei den Füllebornschen und bei der Vitalfärbung nur ganz undeutlich hervor. Erst wenn der Farbstoff länger als vorgeschrieben einwirkt, entsteht dasselbe Bild eines von einer Körnermasse ausgefüllten Körpers.

Der Innenkörper. Zwischen dem, nur bei besonderer Technik sich färbenden Exkretions- und Genitalorgan, ist im Nativpräparate



noch der sogenannte Innenkörper sichtbar. Es ist dies ein etwas weniger durchsichtiger, länglicher Körper, der an seiner breitesten Stelle nur wenig schmäler als die Mikrofilarie ist. Der Innenkörper ist von ungleicher Breite, seine Umrisse stellen unregelmäßige Wellenlinien vor; hier und da gewinnt man den Eindruck, als ob der Innenkörper aus einem Hohlraumsystem bestünde. Seine Länge beträgt ungefähr 50 μ (Fig. 7 und Fig. 3 bei Lit. 7). Die Gestalt des Innenkörpers sowie seine Lage in der Mikrofilarie ist keine konstante, sie ändert sich auch bei einem und demselben Individuum während der Beobachtung. Im Hämatoxylinpräparate erkennt man die Stelle, an welcher der Innenkörper liegt, daran, daß dort die Kerne etwas weniger dicht gelagert sind. Die Bedeutung des Innenkörpers ist unbekannt. Es besteht die Ansicht, daß er nicht zelliger Natur, sondern eine Ansammlung von Reservematerial ist. Außer dem Innenkörper sieht man bei starker Vergrößerung im Nativpräparate am vorderen Körperende ein kurzes Stück einer gerade nach rückwärts verlaufenden Röhre, die wahrscheinlich den Schlund darstellt.

Die Kopfgebilde. Am vorderen Ende der Mikrofilarien sieht man schon im Nativpräparate bei starker Vegrößerung links und rechts von der Mitte je eine heller glänzende, stark lichtbrechende, strichförmige Stelle, die aus zwei punktförmigen miteinander in Verbindung stehenden Gebilden zusammengesetzt zu sein scheinen. Unterhalb dieser, wenn auch sehr kleinen, so doch immerhin recht deutlich sichtbaren Gebilde erscheint in ähnlicher Anordnung, nur noch kleiner, undeutlicher und matter ein ähnliches Gebilde. Diese Beobachtungen kann man an jeder lebenden Mikrofilarie machen. Unter Umständen bietet sich jedoch Gelegenheit, an toten Mikrofilarien die am Kopfende gelegenen Gebilde deutlicher zu sehen. Untersucht man nämlich häufig Mikrofilarien, die entweder im Nativpräparate abgestorben sind, oder Mikrofilarien, die nach einer Fülleborn-schen Methode gefärbt sind, so werden einzelne Exemplare folgendes Bild mit großer Deutlichkeit zeigen. Die Scheide überragt das Kopfende um ein verschieden langes Stück. Am Kopfe der Mikrofilarie selbst befinden sich rechts und links zwei zarte hantelförmige Gebilde, die mit ihrer Längsachse in der Breitenrichtung der Mikrofilarie gelegen sind. In der Mitte vor diesen beiden befindet sich noch ein dreilappiges Gebilde. Wie bereits angedeutet, ist man jedoch mehr oder weniger auf dem Zufall angewiesen, der





dem Untersuchenden obiges Bild zeigt, das scheinbar nur bei einer besonders günstigen Lage der Mikrofilarie sichtbar wird. Nur bei einer großen Zahl von Untersuchungen wird man Gelegenheit haben, die beschriebenen Gebilde einigemale zu sehen (Fig. 5, 6 und bei Lit. 7, Fig. 3). Über ihre Bedeutung lassen sich nur Vermutungen äußern. Es könnte sich um chitinige, symmetrisch angeordnete Adnexe des Kopfes handeln, oder aber um eine besondere Formation des Kopfes, die an dem geschrumpften, in Seitenlage befindlichen Körper das beschriebene Bild zeigt.

Das Zurückgleiten des Mikrofilarienkörpers in der Scheide. Eine Erscheinung, die von verschiedenen Autoren z. B. bei der Microfilaria Bancrofti deutlich und häufig festgestellt wurde, besteht in dem Zurückgleiten des Körpers in der Scheide. Bei unserer Mikrofilarie konnten wir dieses Phänomen nur selten beobachten. Das Zurückgleiten des Körpers in der Scheide tritt hier in Form einer Erscheinung auf, die wir ursprünglich nicht zu deuten vermochten. Bei längerer Beobachtung einer ungefärbten lebenden Mikrofilarie unter der Immersionlinse, gewinnt man hier und da den Eindruck, daß am vorderen Ende ein bis zwei äußerst feine fadenförmige Gebilde, eine Art von Fühler, rasch vorgestreckt und wieder zurückgezogen werden. Bei Verwendung eines Spiegelkandensors kann man dies noch viel deutlicher wahrnehmen. Da derartige fühlerförmige Organe in Analogie bei Würmern nicht bekannt sind, konnte anfangs nicht enschieden werden, ob es sich hier tatsächlich um ein solches Organ handelt oder ob eine Täuschung vorliegt (Wirth, Lit. 7, Seite 171). Aufklärung über diesen Befund brachte erst die dauernde Beobachtung einzelner Exemplare, bei denen diese Erscheinung ebenfalls deutlich zu sehen war. Als die Bewegungen dieser Mikrofilarien langsamer wurden, konnte deutlich festgestellt werden, daß die fadenförmigen Gebilde nichts anderes darstellen, als die Seitenansicht der Scheide, die sich vor dem Kopfe der sich zurückziehenden Mikrofilarie zusammenfaltete. Da diese ein äußerst feines und durchsichtiges Häutchen ist, so hat man besonders bei rascheren Bewegungen den Eindruck, als werde ein Fühler vorgestreckt. Tatsächlich aber hat sich der Körper zurückgezogen, die elastische Scheide hat sich vor ihm flach zusammengefaltet, so daß man deren Kanten im Mikroskop als einen oder zwei fadenförmige Fortsätze sieht.



Zu den beschriebenen Befunden verweisen wir darauf, daß Tribondeau bei Mikrofilarien des Menschen (zit. nach Looss, Lit. 26) bei Microfilaria Bancrofti „eine Art Züngelchen" beobachten konnte, das er für einen Teil der kontraktilen Scheide hielt. Manson (zit. nach Looss, Lit. 26) beschreibt bei derselben Spezies am Kopfende „einen vorstoßbaren, außerordentlich feinen Stachel". Bei Mikrofilarien, die bei Tieren gefunden wurden, beschreibt Wedl (Lit. 6) einen fadenförmigen, zeitweise unsichtbaren Fortsatz am vorderen Körperende und Lange (Lit. 2) ein gerades „dünnes Härchen". Alle diese Beobachtungen dürften ihre Erklärung in der oben angegebenen Beschreibung finden, wie übrigens auch von anderen Autoren angenommen wird.

Während bei Microfilaria Bancrofti das Zurückgleiten des Körpers in der Scheide häufig beobachtet werden soll, ist dies bei der vorliegenden Mikrofilaria selten der Fall.

Die Charakteristika der Mikrofilarie.

Lange Zeit hindurch war es nicht möglich, die verschiedenen Arten der Mikrofilarien voneinander zu unterscheiden. Deren Länge bildet kein hinlängliches differentialdiagnostisches Merkmal, umsoweniger, als sie in vivo überhaupt nur annähernd festgestellt werden kann, während die Mikrofilarien im gefärbten Zustande auch bei Anwendung einer und derselben Technik in verschiedenem Maße geschrumpft sind. Erst durch die Arbeiten Rodenwaldts, Fülleborns u. a. ist man in die Lage versetzt, mit einer gewissen Sicherheit an der Mikrofilarie deren Zugehörigkeit zu einer bestimmten Art festzustellen.

Zur Erkennung einer Mikrofilarienart dienen folgende Momente: 1. das Vorhandensein oder Fehlen einer Scheide, 2. die Länge und Breite der Mikrofilarie, 3. die charakteristische Lagerung im lufttrockenen, enthämoglobinisierten Präparate, 4. die besondere Struktur des Exkretions- und des Genitalorganes, 5. die Lage der einzelnen fixen Punkte der Mikrofilarie im Verhältnis zu deren Länge.

Was in Bezug auf die ersten vier Punkte für unsere Mikrofilarie von Bedeutung ist, wurde bereist errötert.

Zu dem letzten Punkte ist noch folgendes zu bemerken: die Lage der einzelnen Organe im Körper der Mikrofilarien einer und derselben Art ist stets die gleiche. Bei verschiedenen Mikrofilarien-



Tabelle I.

Die prozentuelle Lage der fixen Punkte und die Differenzen zwischen ihnen in Bezug auf die gesamte Körperlänge der Mikrofilarien.

	Zahl der Messungen		Länge ohne Scheide	N	N-Ep	Ep	Ep-Ez	Ez	Ez-G_1	G_1	G_1-Gp	Gp	Gp-1Z	1Z	1Z-Ke
Färbung nach Loos	10	Maximum	270,54 μ	22,5%	11,5	33,3%	4,4	35,7%	37,2	72,9%	13,3	85,7%	9,9	92,3%	10,6
		Minimum	238,81 μ	20,3%	8,6	30,5%	2,6	33,8%	33,8	68,2%	10,6	81,4%	7,9	89,4%	7,7
		Durchschnitt	—	21,2%	10,2	31,6%	3,4	34,8%	35,4	70,1%	12,0	82,3%	8,9	90,9%	9,3
Färbung nach Fülleborn (Azur Eosin)	10	Maximum	257,18 μ	22,4%	13,1	34,6%	4,0	35,5%	39,0	74,0%	13.3	83,9%	12,2	93,5%	9,0
		Minimum	175,35 μ	17,1%	10,2	29,9%	2,7	33,0%	36,1	69,3%	9,7	81,3%	8,2	91,0%	6,5
		Durchschnitt	—	19,6%	11,4	31,0%	3,4	34,2%	36,8	70,8%	11,8	82,6%	9,9	92,6%	7,2
Zusammenstellung	20	Maximum	—	22,5%	13,6	34,6%	4,4	35,7%	39,0	74,0%	13,3	85,7%	12,2	93,5%	10,6
		Minimum	—	17,1%	8,6	29,9%	2,6	33,0%	33,8	67,2%	9,7	81,3%	7,9	89,4%	6,5
		Durchschnitt	—	20,4%	10,8	31,3%	3,4	34,5%	36,1	70,4%	11,9	82,5%	9,4	91,7%	8,2

Anmerkung: In der Tabelle bedeuten: N = Nervenring, Ep = Exkretionsporus, Ez = Exkretionszelle, G_1 = Hauptgenitalzelle, Gp = Genitalporus, 1Z = letzte sich färbende Körperzelle, Ke = Körperende.

Hie und da stimmen die in der Tabelle angeführten durchschnittlichen Differenzzahlen mit den Differenzen zwischen den angegebenen Prozentzahlen nicht überein, dies erklärt sich dadurch, daß bei manchen Messungen einzelne fixe Punkte nicht gemessen werden konnten.



arten aber ist die Lage der Organe eine verschiedene. Die Zahlen, die durch Messungen an den Organen der Mikrofilarien gewonnen werden, sowie auch die sich ergebenden Differenzen können daher als differentialdiagnostisches Moment verwendet werden. Weil jedoch die Länge der fixierten und gefärbten Mikrofilarien infolge ihrer Schrumpfung verschieden ist, so sind die absoluten Zahlen ebenfalls verschieden. Die auf die Gesamtlänge berechneten prozentuellen Zahlen sind jedoch bei allen Mikrofilarien einer und derselben Art annähernd gleich, da bei der Schrumpfung alle Teile der Mikrofilarien ziemlich gleichmäßig schrumpfen. Die Verwendung der in Prozenten der Körperlänge ausgedrückten Lage der fixen Punkte der Mikrofilarien zu diagnostischen Zwecken wurde von verschiedenen Autoren geübt und insbesondere von Fülleborn auf seine Verwendbarkeit geprüft.

Als fixe Punkte zur Ausführung der Messung dienen: 1. der Körperanfang, 2. die Mitte des Nervenringes, 3. die Mitte des Exkretionsporus, 4. die Mitte der Hauptgenitalzelle, 5. die Mitte des Genitalporus, 6. die letzte sich färbende Körperzelle, 7. das Körperende. Nach Feststellung der Entfernung dieser Punkte voneinander kann die Länge der Mikrofilarie und mit Hilfe einer einfachen Verhältnisrechnung die Prozentzahl festgestellt werden (s. Tabelle I).

Von den angegebenen Zahlen scheinen mir für differentialdiagnostische Zwecke besonders von Wert zu sein die Zahlen für G_1 und Gp, sowie die Zahl, welche die Differenz zwischen Ez und G_1 ausdrückt. Diese Zahlen sind größer als bei anderen Arten. Bei Microfilaria immitis und Microfilaria repens des Hundes gelten nach Fülleborn (Lit. 20) folgende Zahlen, die ich zum Zwecke des Vergleiches anführe:

Tabelle II.

	N	Ep	Ez	G_1	Gp	lZ
Microfilaria immitis . . .	22,5%	31,0%	36,8%	64,4%	77,8%	91,8%
„ repens . . .	20,1%	29,2%	?	63,0%	75,9%	89,9%
„ des Pferdes .	20,4%	31,3%	34,5%	70,4%	82,5%	91,7%

Die Bestimmung der einzelnen fixen Punkte unter dem Mikroskope stößt im allgemeinen auf keine besonderen Schwierig-



Tabelle III.

Die prozentuelle Lage der fixen Punkte und die Differenzen zwischen ihnen in Bezug auf die Länge der Körnerreihe des Körpers der Mikrofilarien.

	Zahl der Messungen		Länge der Mikfl. mit Scheide	Länge der Körnerreihe	N	N-Ep	Ep	Ep-Ez	Ez	Ez-G_1	G_1	G_1-Gp	Gp	Gp-1Z
Färbung nach Loos	19	Maximum	289.22 μ	242,41 μ	21,8%	13,8	34,6%	5,3	37,7%	42,3	80,0%	15,9	91,5%	13,2
		Minimum	250,5 μ	183,7 μ	18,2%	10,1	29,7%	3,1	35,0%	38,1	73,5%	11,5	86,8%	8,5
		Durchschnitt	—	—	19,9%	12,3	32,1%	4,3	36,4%	40,0	76,4%	13,8	90,5%	10,2
Färbung nach Fülleborn (Methylgrün-Pyronin)	4	Maximum	202,07 μ	195,39 μ	20,9%	12,8	33,3%	4,6	35,6%	44,4	80,0%	14,7	91,4%	8,9
		Minimum	165,33 μ	135,27 μ	17,8%	11,2	29,0%	3,4	33,6%	43,3	76,9%	11,1	91,1%	8,4
		Durchschnitt	—	—	19,4%	12,2	31,5%	4,0	34,6%	43,9	78,5%	12,9	91,4%	8,6
Zusammenstellung	23	Maximum	—	—	21,8%	13,8	34,6%	5,3	37,7%	44,4	80,0%	15,9	91,5%	13,2
		Minimum	—	—	17,8%	10,1	29,0%	3,1	33,6%	38,1	73,5%	11,1	86,8%	8,4
		Durchschnitt	—	—	19,8%	12,3	32,0%	4,3	36,1%	40,7	76,7%	13,7	90,6%	9,9

Vergleiche hierzu die Anmerkung zu der Tabelle I.

keiten. Doch müssen wir hiervon eine Ausnahme gelten lassen für die Bestimmung des Körperendes. Dieser Punkt hebt sich nur selten so deutlich ab, daß er mit Sicherheit erkannt werden kann (vergleiche ähnliche Angaben anderer Autoren). Auch der Körperanfang ist manchmal undeutlich sichtbar. Unter allen Umständen ist jedoch der Anfang und das Ende der Körnerreihe deutlich wahrzunehmen. Von diesen Erwägungen ausgehend, habe ich auch prozentuelle Berechnungen für die fixen Punkte der Mikrofilarie festgestellt, die sich nicht auf die ganze Körperlänge, sondern nur auf die Länge der Körnerreihe beziehen. Diese Zahlen sind aus den erwähnten Gründen leichter zu bestimmen und werden für eine raschere Orientierung ebenfalls genügen. Selbstverständlich soll deshalb auf die ersteren Bestimmungen nicht verzichtet werden.

Anzahl und Verteilung der Mikrofilarien im Blute.

Die Anzahl der Mikrofilarien im Blute ist bei Pferden, die mit Filariosis behaftet sind, verschieden groß. Es wurde bereits erwähnt, daß in einzelnen Fällen überhaupt nur eine Mikrofilarie nachgewiesen werden konnte, während sie in anderen Fällen in jedem Blutstropfen in der Zahl von 1—6 zu finden waren. Im Falle I (Lit. 7) wurden einzelne Zählungen der Mikrofilarien in einer Blutmenge von 0,1 ccm vorgenommen; hierbei wurde festgestellt, daß durchschnittlich 15 Mikrofilarien in der genannten Blutmenge vorhanden waren, gleichgültig, ob das Blut aus der Augenwinkelvene oder durch Punktion aus der Lunge gewonnen wurde.

Genaue Zählungen in größerer Anzahl konnten an dem eingangs näher beschriebenen Falle VI vorgenommen werden. Aus den Tabellen, welche die Ergebnisse der Zählungen enthalten, geht zunächst hervor, daß die Mikrofilarien im Blute nicht in gleichmäßiger Verteilung zirkulieren. Wurden zu einer bestimmten Zeit an einer bestimmten Stelle rasch nach einander mehrere Male Blutmengen von 0,1 ccm entnommen und ausgezählt, so wurden stets große Unterschiede in der Anzahl der Mikrofilarien (0—15) gefunden. Diese Befunde blieben die gleichen, wenn das Blut aus der Augenwinkelvene oder aus der Vena jugularis entnommen wurde. Auch im Lippenblute (Kapillarblut!) wurde diese Ungleichmäßigkeit in der Verteilung gefunden, nur war hier die Anzahl

Die zahlenmäßigen Unterschiede zwischen den beiden Methoden erhellen aus dem folgenden Beispiele, in dem die Ergebnisse beider Methoden an der gleichen Mikrofilarie nebeneinandergestellt sind.

Tabelle IV.

	Länge der Mf.	Länge der Körnerreihe	Freier Kopfteil	Erster Kern —N	N	N-Ep	Ep	Ep-Ez	Ez	Ez-G_1	G_1	G_1-Gp	Gp	Gp-1Z	1Z	1Z-Ke
Maße der Mf. . .	252,16 μ	222,11 μ	8,35 μ	43,42 μ	—	26,72 μ	—	10,02 μ	—	88,5 μ	—	30,06 μ	—	23,38 μ	—	21,71 μ
Berechnung auf die ganze Körperlänge		—	—	—	20,5%	10.6	31,1%	4,0	35,1%	35,1	70,2%	11,3	81.5%	9,9	91,4%	8,6
Berechnung auf die Körnerreihe	—	—	—	—	19,5%	12,1	31,6%	4,5	36,1%	39,8	75,9%	13,6	89,5%	10,5	—	—

im allgemeinen eine viel geringere (0—4). Die größte Anzahl von Mikrofilarien in 0,1 ccm Blut aus der Augenwinkelvene betrug 26, aus der Lippe 4 (Tabelle VII).

Eine ausgiebige Bewegung des Tieres (während ³/₄ Stunden im Galopp an der Longe) hatte auf die Anzahl und auf die Verteilung keinen sichtlichen Einfluß, wie Zählungen vor und nach der Bewegung ergaben.

Tabelle V.

Ergebnisse der Zählungen in Blutmengen von 0,1 ccm, die an derselben Stelle unmittelbar nacheinander entnommen wurden.

Datum	Stunde	Ort der Blutgewinnung	Anzahl der Mikrofilarien in je 0,1 ccm	Durchschnittl. Summe in 0,5 ccm
3./8.	8 h Vm.	Vena ang. oc.	7, 6, 7, 6, 10	36
29./8.	9 h „	„ „ „	0, 5, 3, 7, 2	17
„	„ „	Vena jugularis	2, 1, 0, 13, 3	19
15./9.	1 h Nm.	Vena ang. oc.	7, 15, 5, 7, 2	36
17./8.	2 h „	„ „ „	9, 6, 5, 8, 7, 5, 4, 5, 2	28
21./8.	3 h „	„ „ „	14, 6, 3, 5	35
„	„ „	Vena jugularis	4, 4, 3, 8, 4	23
„	6 h „	Lippe	1, 2, 3, 2, 4	12
„	„ „	Vena jugularis	7, 5, 5, 0, 4	21
9./9.	10 h „	Vena ang. oc.	6, 6, 12, 2, 2	28
10./9.	„ „	„ „ „	4, 6, 2, 12, 7	31
9./9.	12 h „	„ „ „	11, 3, 4, 7, 3	28
10./9.	„ „	„ „ „	12, 7, 5, 2, 3	29
7./9.	2 h Vm.	„ „ „	13, 4, 7, 4, 4	32
10./9.	„ „	„ „ „	13, 7, 8, 5, 4	37

Tabelle VI.

Ergebnisse der Zählungen in unmittelbar nacheinander entnommenen Blutmengen von 0,1 ccm, vor und nach der Bewegung.

Datum	Stunde	Ort der Blutgewinnung	**Vor** der Bewegung	Summe	**Nach** der Bewegung	Summe
3./8.	8 h Vm.	Vena ang. oc.	7, 6, 7, 6, 10	36	4, 4, 8, 5, 4	25
29./8.	9 h „	„ „ „	0, 5, 3, 7, 2	17	5, 7, 6, 1, 3	21
„	„ „	Vena jugul.	2, 1, 0, 13, 3	19	7, 2, 5, 11, 6	31



Untersuchungen über den Turnus der Mikrofilarie. Eine Eigentümlichkeit gewisser Mikrofilarienarten ist es, nur zu bestimmten Tageszeiten mit einer gewissen Regelmäßigkeit in größerer oder geringerer Anzahl im peripheren Blute zu erscheinen. So z. B. ist beim Menschen die Mikrofilaria diurna (Filaria Loa) bei Tage stets in sehr großer, bei Nacht in sehr geringer Anzahl im peripheren Blute vorhanden. Das Gegenteil ist bei der Microfilaria nocturna (Filaria Bancrofti) der Fall. Die Embryonen der Filaria sanguinis equi (Lingard [Lit. 5]) finden sich in den Abendstunden in größerer Anzahl im Blute vor; ähnlich verhält es sich mit den beim Kameel beschriebenen Mikrofilarien (Pricolo [Lit. 30]). Diese Erscheinung bezeichnet man als den „Turnus" der Mikrofilarie. Es ist jedoch zu erwähnen, daß verschiedene Unregelmäßigkeiten in dem einer Mikrofilarie eigenen Turnus auftreten können. Auffallend ist, daß die einen Turnus aufweisenden Mikrofilarien des Menschen eine Scheide besitzen. Da dies auch bei unserer Mikrofilarie der Fall ist, so lag es nahe, nach dieser Richtung hin Untersuchungen anzustellen.

Über die Ursachen des Turnus der Mikrofilarie gibt es eine größere Anzahl von Hypothesen, ohne daß es aber bisher gelungen wäre, sein Wesen einwandfrei zu erklären. Nach Fülleborn (Lit. 18) könnte man die Erklärungsversuche von Penel und von Looss derzeit als beste anerkennen und sie dahin präzisieren, daß es gewisse physiologische Stoffwechselprodukte des Wirtes sind, welche die Mikrofilarien oder deren Scheiden in der Lunge festhalten, oder sie veranlassen, dort „loszulassen", so daß sie in Zirkulation geraten (vergleiche auch die Theorie Rodenwaldts [Lit. 31 und bei Lit. 7]).

Die Zählungen, durch die das Vorhandensein oder Fehlen eines Turnus bei unserer Mikrofilarie nachgewiesen werden sollte, wurden, in Zwischenräumen von 3 Stunden, einen ganzen Tag hindurch vorgenommen (s. Tabelle VII.)

Nachdem bereits festgestellt wurde, daß die Anzahl der Mikrofilarien zu derselben Zeit in gleichen Mengen sehr wechselnd ist, war es natürlich klar, daß nur dann den Turnus-Zählungen ein Wert beizumessen sein werde, wenn wiederholt gleichartige Resultate erhalten würden. Die Ergebnisse sind jedoch solche, daß das Vorhandensein eines Turnus nicht bewiesen werden kann, wenn



auch durchschnittlich um 6 h früh die größte, um 6 h abends die kleinste Zahl nachgewiesen wurde.

Tabelle VII.

Zählungen zur Untersuchung auf das Vorhandensein oder Fehlen eines Turnus.

Datum	Ort der Blutgewinnung	6 h Vm.	9 h	12 h	3 h Nm.	6 h	9 h	12 h	3 h Früh
16./6.	Vena ang. oc.	26	10	11	5	6	3	9	6
20./6.	„ „ „	14	8	7	6	4	7	8	9
7./8.	„ „ „	1	3	0	1	1	4	5	2
21./8.	„ „ „	6	7	3	6	1	8	7	3
„	Lippe	2	2	2	3	2	2	0	1
28./8.	Vena ang. oc.	7	0	2	2	4	5	11	8
„	Lippe	5	4	3	2	4	4	0	1
	Summe	61	34	28	25	22	33	40	30

Jahreszeitliches Maximum. Neben dem soeben erörterten tageszeitlichen Maximum einiger Mikrofilarien, besteht auch noch ein jahreszeitliches Maximum, in der Weise, daß zu gewissen Jahreszeiten, die Mikrofilarien besonders häufig gefunden werden. In unserem Falle können wir darauf hinweisen, daß wir Mikrofilarien bei Pferden hauptsächlich in der warmen Jahreszeit gefunden haben. An dieser Stelle wären auch Bahnmüller's Untersuchungen zu erwähnen, wonach von 24 Pferden, die im Sommer Mikrofilarien hatten, im folgenden Februar nur noch bei zwei Pferden solche nachgewiesen werden konnten.

Verteilung der Mikrofilarien in den Organen. Nach den Untersuchungen, die beim Menschen und beim Hund vorliegen, halten sich die Mikrofilarien in den Kapillaren der inneren Organe ihres Wirtes, hauptsächlich in dessen Lungen in viel größerer Zahl auf als im peripheren Blute. Nach Rodenwaldt (Lit. 31) befinden sich in den Lungen 10—100 mal mehr Mikrofilarien als im peripheren Blute. Dahingehende Untersuchungen bei unseren Parasiten ergaben, daß nach dem Tode des Pferdes in der Milz viel mehr Mikrofilarien gefunden wurden als im Blute der peripheren Gefäße und der übrigen Organe. Einigemale wurde

intra vitam gewonnenes Blut aus der Lunge untersucht, ohne daß eine größere Zahl von Mikrofilarien hier gefunden worden wäre. Im Lippenblute (peripheres Kapillarblut) fanden wir stets weniger Mikrofilarien als in den peripheren größeren Gefäßen.

Tabelle VIII.

Zählungen im Blute (0,1 ccm) verschiedener Organe kurz vor und nach dem Tode.

Datum	Stunde		Ort der Blutgewinnung	Anzahl der Mikrofilarien	Durchschnittl. Summe in 0,5 ccm
15./9.	1 h Nm.	**Vor** dem Tode	Vena ang. oc	7, 15, 5, 7, 2	36
			Niere	Mikrofilarien nachgewiesen, Zählpräparat nicht verwendbar	—
			Lunge	4, 2, 6, 5, 2, 2	18
		Nach dem Tode	Lunge	2, 9, 5, 4, 9	29
			Niere	4, 3, 0	12
			Leber	10, 4, 6, 5, 6	31
			Milz	16, 5, 12, 16, 13	62

Histologischer Befund bei der Filariosis.

Das Gewebe in der Umgebung der Mikrofilarie zeigt keine Veränderungen. Bei der histologischen Untersuchung verschiedener Organe wurden vereinzelte Mikrofilarien in den Kapillaren gefunden. Die zur Untersuchung verwendeten Stücke lagen 4 Wochen lang in Müller'scher Flüssigkeit, wurden in Alkohol gehärtet und in Celloidin eingebettet. Die Färbung wurde mit Hämatoxylin und Eosin vorgenommen. Der Nachweis der Mikrofilarien gelingt im Schnitte nur bei Verwendung einer starken Vergrößerung. Mikrofilarien findet man in den Schnitten nur vereinzelt, da sie in einer verhältnismäßig zu geringen Anzahl im Blute vorhanden sind, andererseits die Schnitte aber nur wenige μ (5—10) betragen dürfen. Am besten eigenen sich zur Untersuchung Organe mit einem reichlichen Kapillarnetz, so vor allem die Nieren, wie sie in den ein Hindernis darstellenden, vielfach gewundenen Kapillaren der Glomeruli am ehesten zu finden sind (Fig. 8).



Widerstandsfähigkeit der Mikrofilarie.

Die von verschiedenen Seiten angestellten Versuche über die Widerstandsfähigkeit verschiedener Mikrofilarien ergaben übereinstimmend, daß sie sehr lebenszäh sind. Durch die von uns angestellten Versuche konnte folgendes festgestellt werden: Außerhalb des Körpers halten sich die Mikrofilarien im Blute sehr lange am Leben, wobei ihre Bewegungen allerdings an Lebhaftigkeit immer mehr und mehr verlieren. Im nativen Deckglaspräparate ohne Einschluß blieben sie 24 Stunden lang und darüber am Leben. Im defibrinierten Blute waren ihre Bewegungen noch nach 48 Stunden nachweisbar, wenn das in einer Eprouvette aufbewahrte Blut be-Zimmertemperatur oder im Eisschrank gehalten wurde. Im Brutofen hielten sie sich nicht so lange (Fäulnis). Mit dem defibrinierten Blute gehen die Mikrofilarien gut durch gewöhnliches Filterpapier. Durch Austrocknen in dünner Schicht auf dem Objektträger gehen sie schon nach 2 Minuten zugrunde. Bringt man, nachdem die Bewegungen der Mikrofilarie aufgehört haben, rasch genug wieder Wasser auf die trockenen Mikrofilarie, so beginnt sie sich wieder träge zu bewegen, geht aber dann trotzdem ein. Gegen Austrockenen sind die Mikrofilarien am wenigsten widerstandsfähig. Zusatz von destilliertem Wasser auf Objektträger bewirkt ein allmähliches Absterben der Mikrofilarien. Ihre Bewegungen sind in destilliertem Wasser anfänglich noch sehr lebhaft, nach ca. 5 Minuten werden sie etwas langsamer, nach ungefähr 30 Minuten bewegen sie sich nicht mehr. In künstlichem Magensafte (0,1 % HCl) sowie in künstlichem Dünndarmsafte erlischt ihr Leben sehr rasch. Zusatz von Neosalvarsanlösungen von 1 : 1000 und 1 : 100 ändert das Verhalten der Mikrofilarien in der gleichen Weise, wie der Zusatz von destilliertem Wasser.

Setzt man die Mikrofilarien im Deckglaspräparate dem Lichte einer kleinen elektrischen Bogenlampe aus (Entfernung vom Spiegel des Mikroskopes ca. 25 cm), so werden ihre Bewegungen viel lebhafter als vorher. Die größere Lebhaftigkeit der Bewegungen ist auch nach Entfernung der Bogenlampe noch lange Zeit zu beobachten. Die mit der Beleuchtung verbundene, allerdings geringgradige Wärmewirkung dürfte die Ursache dieser Erscheinung sein. Werden die Mikrofilarien dem Lichte der Kromayerschen Quarzlampe ausgesetzt (Entfernung vom Spiegel ca. 40 cm) so werden beim Auftreffen des Lichtes die Bewegungen der Mikrofilarie nur wenig und für kurze Zeit lebhafter, dann aber werden sie immer träger und träger. Wenn man zwei Präparate, von denen das eine mit elektrischem Bogenlicht, daß andere mit



Quarzlicht bestrahlt wurde, nebeneinander prüft, so kann man an der Lebhaftigkeit der Bewegungen erkennen, mit welchem Lichte sie beleuchtet wurden. Das Quarzlicht scheinen die Mikrofilarien viel schlechter zu vertragen als das elektrische Licht; denn die mit Quarzlicht bestrahlten Exemplare gingen (nach mehreren Stunden) früher ein, als die mit elektrischem Licht bestrahlten.

Die Lebensdauer der Mikrofilarie im strömenden Blute ihres Wirtes ist nicht bekannt, dürfte aber eine ziemlich lange (Wochen, Monate) sein.

Das Elterntier der Mikrofilarie.

Wie aus unseren früheren Veröffentlichungen hervorgeht, war das Elterntier der Mikrofilarie zunächst unbekannt. Es wurde zwar von verschiedenen Seiten vermutet, daß die Mikrofilarie den Jugendzustand der Filaria papillosa darstellt, doch waren dies Vermutungen, für welche der Beweis noch ausständig war.

Sektionsbefund eines mit Mikrofilarien behafteten Pferdes. Eine Klärung dieser Frage wurde durch die Sektion des Pferdes „Fall VI“ erzielt. Es wurden hierbei in der Bauchhöhle des Pferdes 10 Exemplare der Filaria papillosa gefunden und zwar 7 Weibchen und 3 Männchen. Sie lagen alle am Gekröse des Dünndarmes und am Zwerchfell. Alle übrigen Organe, insbesondere auch die größeren Gefäße sowie die Haut und das Unterhautbindegewebe, wurden auf das Vorhandensein von Filarien untersucht, jedoch ohne Erfolg. Sämtliche Organe befanden sich in einem normalen Zustande, mit Ausnahme der Milz. Diese war stark vergrößert; ihr größter Längendurchmesser betrug 50 cm, ihr größter Breitendurchmesser 30 cm, ihre größte Dicke 10 cm. Ihr Rand war vollkommen stumpf, die Milzpulpa ziemlich fest und von schwarzroter Farbe. Es wurde bereits früher angeführt, daß in der Milz mehr Mikrofilarien gefunden wurden als in den übrigen Organen. Fibrinöse Adhäsionen waren an der Milz, an der Leber und am Zwerchfell vorhanden.

Mikrofilarien aus der Filaria papillosa. Sprach schon der Sektionsbefund allein dafür, daß die Filaria papillosa das Elterntier der Mikrofilarie des Pferdes ist, so konnte durch die Untersuchung von Mikrofilarien, die aus dem Körper weiblicher Filarien entnommen wurden, diese Ansicht noch weiter erhärtet werden. Die Filarien, die zu diesem Zwecke verwendet wurden, waren entweder in physiologischer Kochsalzlösung oder in Pferdeserum eingelegt, oder wurden in heißem 70%-igem Alkohol einige



Minuten lang fixiert und in demselben Alkohol aufbewahrt. Die Herstellung der Mikrofilarienpräparate erfolgt in der Weise, daß ungefähr 1—2 cm des kaudalen Endes der weiblichen Filarie abgeschnitten und aus deren Körper nun der Inhalt auf den Objektträger ausgestreift wird. Die Untersuchung wird zunächst im Nativpräparate mit Zusatz einer 2%-igen Essigsäure vorgenommen. Hierbei läßt sich feststellen, daß die Mikrofilarien der Filaria papillosa eine Scheide besitzen, daß die Größenverhältnisse und die Gebilde am Kopfe übereinstimmen mit jenen, wie sie die Mikrofilarien des Blutes im nativen Zustande aufweisen. Die Länge der dem Elterntiere entnommenen frischen oder in Serum aufbewahrten Mikrofilarien beträgt ungefähr 240—300 μ, deren Breite 6—7 μ. Waren die Elterntiere in Alkohol gelegen, so beträgt die Länge der Mikrofilarien infolge der Schrumpfung nur ungefähr 225—265, deren Breite 5,8—6,9 μ.

Die Färbung der dem Elterntiere entnommenen Mikrofilarien stößt auf verschiedene Schwierigkeiten. Nach vielen mißlungenen Färbeversuchen, erwies sich folgende Methode als brauchbar: Das Material zur Färbung wird aus Filarien entnommen, die in 60° C heißem 70%-igen Alkohol durch einige Minuten fixiert und dann in demselben Alkohol aufbewahrt wurden. Das Färbematerial wird in feuchtem Zustande mit der Azur II-Lösung nach Fülleborn (Färbemethoden 5) vermischt und auf einen Objektträger gelegt. Der überflüssige Farbstoff wird mit einem Filterpapier aufgesogen. Die Untersuchung erfolgt sofort, doch treten die gewünschten Einzelheiten erst nach einiger Zeit genügend deutlich hervor. Bei dieser Technik lassen sich an einzelnen Exemplaren dieselben Verhältnisse nachweisen, wie an der Mikrofilarie des Blutes. Insbesondere stimmt auch die Lagerung der Zellen des Genitalorganes überein. Die prozentuelle Lage der fixen Punkte war bei Messungen an 24 Mikrofilarien durchschnittlich folgende: N = 20,5%; N—Ep = 12,7; Ep = 33,4%; Ep—Ez = 3,1; Ez = 36,1%; Ez—G_1 = 36,5; G_1 = 72,4%; G_1—Gp = 12,0; Gp = 83,9%; Gp—lZ = 8,6; lZ = 92,4%; lZ—Ende = 7,5. (Vergleiche die Anmerkung zu der Tabelle I.) Es ergibt sich somit, unter Berücksichtigung der in der Tabelle I angeführten Maximal- und Minimalwerte, eine Übereinstimmung, die besonders auch auf die differentialdiagnostisch wichtige Lage von G_1 und Gp und auf die Differenz zwischen Ez und G_1 sich bezieht.



Nach dem soeben Angeführten ist der Erreger der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Filariosis der Pferde die Filaria papillosa und die im Blute sich aufhaltende Mikrofilarie ist die Microfilaria papillosa.

Auffallend ist an dieser Tatsache der Umstand, daß trotz der großen Häufigkeit des Vorkommens der Filaria papillosa bei unseren Pferden (nach Fiebiger [Lit. 14] sind ca. 30 % aller Pferde Träger der Filarien), nicht bereits viel früher und viel häufiger Mikrofilarien entdeckt wurden. Eine Erklärung hierfür würde die Erwägung geben, daß einerseits systematische Blutuntersuchungen bei Tieren nur äußerst selten vorgenommen wurden, andererseits bei vorliegender Filariosis Mikrofilarien nicht jederzeit gefunden werden, da diese entweder nur in sehr spärlicher Anzahl vorhanden oder aber zur Zeit der Untersuchung aus dem Blute bereits verschwunden sein können. Daß die Mikrofilarien tatsächlich nicht so selten sind wie angenommen wird, geht aus den Befunden in Tolna-Ozora hervor, obwohl hier von jedem Pferde nur einzelne Präparate angefertigt wurden. Schließlich ist zu berücksichtigen, daß Mikrofilarien im Blute natürlich nur dann erscheinen, wenn befruchtete Weibchen vorhanden sind, was wieder zur Voraussetzung hat, daß sowohl männliche als auch weibliche Filarien im Wirte vorhanden sind und daß diese tatsächlich auch mit einander in Berührung kommen.

An dieser Stelle sei erwähnt, daß nach einer schriftlichen Mitteilung Militäruntertierarzt Hoffmann im Sommer 1915 in Königgrätz bei einer Anzahl von Pferden Mikrofilarien im Blute feststellen konnte. Ein solches Pferd verendete infolge Pyämie; in der Bauchhöhle befanden sich Exemplare von Filaria papillosa; ein Weibchen mit zahlreichen Embryonen im Uterus wurde von mir untersucht.

Es bestehen zwei ältere Literaturangaben, in denen die Autoren berichten, daß sie bei Pferden im Blute Mikrofilarien gefunden haben. Wedl (Lit. 6) wies in Wien im Jahre 1848 im Blute der vorderen Hohlvene eines Pferdekadavers Mikrofilarien, und zwar in jedem Tropfen 1—3 Stück nach. Die Untersuchung wurde 34 Stunden nach dem Tode des Pferdes vorgenommen. Die Mikrofilarien waren ungleich groß, die größeren doppelt so lang als die kleineren. Die mittlere Länge betrug 142 μ, die mittlere Breite 7,9. In der Bauchhöhle des Kadavers fand sich die Filaria



papillosa vor. Bei einem anderen Pferde fand derselbe Autor im Herzblute (ebenfalls post mortem untersucht) in 10—15 Tropfen je eine Mikrofilarie. Sie hatten ungefähr die gleichen Größenverhältnisse wie die Mikrofilarien des ersten Falles, zeigten aber eine etwas andere Struktur. Das letztere Pferd beherbergte im Darm Strongylus tetracantus und armatus und Ascaris lumbricoides; Filaria papillosa wurde nicht gefunden. — Sonsino (cit. nach Neumann, Lit. 16) fand im Jahre 1876 in Ägypten bei einem Pferde im Blute Mikrofilarien, die aber kleiner waren als jene des Menschen, die hier mit 120—125 μ Länge und 6—11 μ Breite angegeben werden. In der Bauchhöhle dieses Pferdes waren Exemplare der Filaria papillosa vorhanden. — Deupser (Lit. 13) berichtet, daß sich die Embryonen der Filaria papillosa in Wasser, physiologischer Kochsalzlösung und in Augenkammerflüssigkeit nur wenige Stunden am Leben erhalten, während sie im Blute lange Zeit, bis zu 36 Stunden lang, lebend bleiben — eine Erscheinung, welche in dem Sinne zu verwerten ist, daß das Blut das natürliche Element dieser Mikrofilarie ist. Er verpflanzte ein trächtiges Weibchen der Filaria papillosa in die Bauchhöhle eines Kaninchens und konnte dann 14 Tage hindurch Mikrofilarien im Blute nachweisen. Derartige Versuche wurden von uns bisher wiederholt angestellt, jedoch ohne Erfolg, da die Filarien in der Bauchhöhle der Kaninchen nicht am Leben blieben. In letzter Zeit haben Yakimow und seine Mitarbeiter (Lit. 12) berichtet, daß sie in Turkestan bei vielen Pferden Mikrofilarien im Blute fanden, von denen sie annahmen, daß es möglicherweise Embryonen der Fil. papillosa sind.

Entwicklungsgang der Microfilaria papillosa. Über diese Frage konnten bisher Untersuchungen nicht durchgeführt werden. Doch liegt kein Grund vor, anzunehmen, daß er ein wesentlich anderer sei, als jener der Filaria immitis des Hundes und der Filaria Loa und Bancrofti des Menschen. Durch Untersuchungen Fülleborns (Lit. 18, 19) u. a. wurde für die angeführten Arten folgendes festgestellt: Mücken und Stechfliegen verschiedener Art nehmen gelegentlich eines Saugaktes mit dem Blute gleichzeitig Mikrofilarien auf. Diese gelangen in den Darm des Zwischenwirtes und von hier in die Malpighischen Gefäße und schließlich in die freie Bauchhöhle, von wo sie in die Rüsselscheide wandern. Von dieser aus erfolgt dann gelegentlich eines neuen Saugaktes die Infektion des Individuums, an dem der Saugakt vorgenommen wird.



Die Mikrofilarien besitzen nach Passage durch den Zwischenwirt die Fähigkeit, auch von der intakten Haut aus in das Innere sich weiterzubohren. Hier wächst die Mikrofilarie dann an irgend einer Stelle zur Geschlechtsreife heran und produziert in Unmengen Mikrofilarien, die ins Blut übergehen, wo sie als solche leicht nachweisbar sind. Ob der Zwischenwirt bei der Filaria papillosa den Mücken oder Stechfliegen, die in Ungarn häufig sind, angehört, oder ob Zecken, die im Herbste an den Pferden in Tolna-Ozora in großer Zahl vorkommen, den Zwischenwirt abgeben, bleibt vorläufig dahingestellt. Railliet (Lit. 17) glaubt, daß Simulien den Zwischenwirt bilden. Direkte Übertragungen durch Einspritzung von Mikrofilarien enthaltendem Blut sind bisher nicht gelungen (Lit. 7, 8 auch 13).

Mit einigen Worten sei hier ein Vergleich gezogen zwischen den Krankheitserscheinungen der Filariosis des Menschen und jener des Pferdes. Bei der in den Tropen so häufigen Filariosis des Menschen treten nach Looss (Lit. 26) hauptsächlich folgende Zustände auf: Lymphangitis, Elephantiasis, variköse Leistendrüsen, Chylurie und Hämatochylurie, Orchitis, Chylocele, Abszesse und Varicen der Lymphdrüsen. Diese Symptome sind also durchwegs solche lokaler Natur, während bei der durch die Filaria papillosa hervorgerufenen Filariosis des Pferdes Erscheinungen allgemeiner Natur hervortreten, wie z. B. Schlafsucht, Müdigkeit, plötzliches Zusammenstürzen usw.

Zur Frage der unmittelbaren Krankheitsursache. Eine Frage, die noch keine endgültige Lösung gefunden hat, ist die, ob bei den Filariosen die Krankheitserscheinungen nur durch die Elterntiere oder nur durch die Mikrofilarien, oder durch beide ausgelöst werden können. Die Symptome, hauptsächlich jene lokaler Natur, wie sie bei den Filariosen des Menschen bekannt sind, dürfen wohl ohne weiteres als Folgezustände der sich gewöhnlich im Lymphgefäßsystem aufhaltenden erwachsenen Filarien angesehen werden. Ähnlich verhält es sich mit der durch die Filaria sanguinis equi bedingten Filariosis. Die beim Pferde von uns beschriebene Filariosis hingegen äußert sich mehr in Symptomen allgemeiner Natur. Diese Erscheinungen (ebenso wie einzelne Symptome bei der Filarosis des Menschen) lassen sich besser durch die Wirkung der Stoffwechselprodukte der Elterntiere oder der Mikrofilarien, oder durch die mechanische Wirkung der Mikro-



filarien (im Gehirne) erklären. Der Umstand, daß, soweit eine Beobachtung möglich war, in unseren Fällen mit dem Verschwinden der Mikrofilarien Heilung eintrat, spricht wohl sehr dafür, daß in unseren Fällen vorwiegend die Mikrofilarien selbst krankheitserregend wirken. Ein Umstand, auf den auch von anderer Seite hingewiesen wurde, ist der, daß es jedenfalls sehr auffallend wäre, wenn die Anwesenheit einer so großen Menge von verhältnismäßig großen Lebewesen im Blute ohne Einfluß auf das Befinden des Tieres bleiben sollte (vgl. Lit. 8, Seite 138).

Die von uns beschriebene Filariosis der Pferde wird durch die Filaria papillosa, die von Lingard in Indien erforschte durch die Filaria sanguinis equi hervorgerufen. Nach den bestehenden spärlichen Literaturangaben über Mikrofilarien im Pferdeblute ist es jedoch wahrscheinlich, daß auch noch andere Filarienarten das Auftreten von Mikrofilarien im Blute bedingen können. Nur die Beschreibung Mandel's läßt erkennen, daß er wahrscheinlich auch die Mikrofilaria papillosa vor sich hatte, während alle übrigen Autoren jedenfalls andere, noch unbekannte Mikrofilarienarten beobachtet haben dürften, wie zum Teil aus den bedeutenden Unterschieden in den Größenverhältnissen hervorgeht.

Erklärung der Abbildungen Tafel VIII—XI.

Infolge der durch den Krieg hervorgerufenen schwierigen Verhältnisse war es nicht möglich, die farbig gezeichneten Originale in farbigem Druck erscheinen zu lassen; sie wurden in einfarbigem Autotypiedruck wiedergegeben.

Fig. 1: Mikrofilarien im luftgetrockneten, enthämoglobinisierten und mit Hämotoxylin gefärbten Präparate. Schwache Vergrößerung. Charakteristische Lagerung beim Eintrocknen. Die Scheide bei einzelnen Exemplaren den dunklen Körper deutlich überragend.

Fig. 2: Lagerung der Mikrofilarien im luftgetrockneten, enthämoglobinisierten, mit Alkohol fixierten Präparate.

Fig. 3: Mikrofilarie nach Looss gefärbt. Sehr stark vergrößert. S = Scheide (gefaltet); K_1 = Körperanfang; K_2 = Körperende; N = Nervenring; Ep = Exkretionsporus; Ez = Exkretionszelle; G_1 = Hauptgenitalzelle; Gp = Genitalporus; lZ = letzte sich färbende Zelle.

Fig. 4: Mikrofilarie nach Fülleborn's Azur-Eosin-Methode gefärbt. Stark vergrößert. S = Scheide; K = charakteristische Gebilde am Kopf; M = rote Mundgebilde; N = Nervenring; Ep und Ez = Exkretionsporus und -zelle; G_1 = Hauptgenitalzelle; G_2, G_3, G_4 = Genitalzellen; Gp = Genitalporus; eos. L = eosinophiler Leukozyt.



Fig. 5: Gebilde am Kopfe der Mikrofilarie. a: im nativen Zustande; b: im fixierten Zustande.

Fig. 6: Die dunkle Farbstoffzone des Exkretionsorganes (E) und des Genitalorganes (G). — Halbschematisch.

Fig. 7: Schematischer Bau der Mikrofilarie. S = Scheide; N = Stelle des Nervenringes; Scz = Matrixzellen der Subcuticula; K = charakteristische Gebilde am Kopf; Ep und Ez = Exkretionsporus und -zelle; IK = Innenkörper; G_1 = Hauptgenitalzelle: G_2, G_3, G_4 = Genitalzellen; Gp = Genitalporus.

Fig. 8: Schnitt durch eine Pferdeniere. Starke Vergrößerung. Mf = ein Längsschnitt durch einen Teil einer Mikrofilarie, die in einem Kapillargefäße eines Glomerulus liegt. Der im Schnitte sichtbare Teil der Mikrofilarie beträgt 20 μ Länge und 4,2 μ Breite.

Literatur.

A. Über Mikrofilarien beim Pferde:

1. Harrington, A report on equine filariasis. Am. vet. rev. 1913. Bd. XLIII, pg. 87.
2. Lange, Zur Aetiologie der Hämaturie bei Pferden. Deutsche Zeitschrift f. Tiermedizin und vergl. Pathol. Bd. VIII, 1882, pg. 71.
3. Martini, Über eine Filaria sanguinis equi. Zeitschrift für Hygiene, Bd. XLII, 1903, pg. 351.
4. Mandel, Über eine Blutfilarie des Pferdes. Zentralblatt für Bateriologie usw. Orig. Bd LVII, 1911, pg. 85.
5. Lingard, zit. nach Hutyra und Marek, Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie d. Haustiere. 1913, 4. Auflage, I. Bd., pg. 929.
6. Wedl, Beiträge zur Lehre von den Hämatozoen. Denkschrift d. kaiserlichen Akademie der Wissenschaften. Mathematisch-Naturwissenschaftliche Classe. 1850, I. Bd, 2. Abteil., pg. 15.
7. Wirth, Filariosen bei einheimischen Pferden. Zeitschrift f. Infektionskrankheiten etc. d. Haustiere. Bd. X, 1911, pg. 161.
8. —, Dasselbe. Zweite Mitteilung. Ebendort, Bd. XII, 1912, pg. 295.
9. —, Dasselbe. Dritte Mitteilung. Ebendort, Bd. XIV, 1914, pg. 135.
10. Schwarznecker, Weitere Mitteilungen über die periodische Augenentzündung. Zeitschrift f. Veterinärkunde, Bd. V, 1893, pg. 1.
11. Willach, Zur Aetiologie der Augenerkrankung, insbesondere der periodischen Augenentzündung (Mondblindheit) des Pferdes. Archiv f. wissenschaftliche Tierheilkunde, Bd. XVIII, 1891, pg. 345.
12. Yakimow, Schochos, Koselkin, Winogradow, Demidow, Die Mikrofilariose der Pferde im Turkestangebiete. Zeitschrift f. Infektionskrankheiten etc. der Haust., Bd. XVI, 1914/15, pag. 275.

B. Über Filaria papillosa:

13. Deupser, Zur Entwicklungsgeschichte der Filaria papillosa. Zoolog. Anzeiger, Bd. XV, 1892, pg. 129.



14. Fiebiger, Die tierischen Parasiten der Haus- und Nutztiere. 1912, pg. 230 und 234.
15. —, Parasitologische Probleme in der Veterinärmedizin. Tierärztl. Zentralblatt, 1912, pg. 271.
16. Neumann, Traité des maladies parasitaires non microbiennes des animaux domestiques. 1892, pg. 600 u. 533.
17. Railliet, Traité de zoologie médicale et agricole. 1895, pg. 524.

C. Über verschiedene Mikrofilarien:

18. Fülleborn, Die Filarien des Menschen in Kolle-Wassermann: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. VIII, pg. 190.
19. —, Über Versuche von Hundefilarien und deren Übertragung durch Mücken. Archiv f. Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. XII, 1908, Beiheft 8.
20. —, Zur Morphologie der Dirofilaria immitis Leydii 1856. Zentralblatt f. Bakteriologie, Orig. Bd. LXV, 1912, pg. 341.
21. —, Untersuchungen über die chemotaktische Wirkung der Malpighischen Gefäße von Stechmücken auf Hundefilarien. Ebendort, Bd. LXV, 1912, pg. 349.
22. —, Beiträge zur Technik und Differentialdiagnose der Mikrofilarien. Archiv f. Schiffs- und Tropenhygiene, Bd XVII, 1913, pg. 34, Beiheft 1.
23. —, Zur Technik der Mikrofilarienfärbung. Zentralblatt f. Bakteriologie usw. Orig. Bd. LXXIII, Heft 6, pag. 427.
24. Kitt, Bakterienkunde und pathologische Mikroskopie. 1908, pag. 173.
25. Kolle und Hetsch, Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten etc. II. Bd., 1911, pg. 898.
26. Looss, Von Würmern und Arthropoden hervorgerufene Erkrankungen, in Mense: Handbuch der Tropenkrankheiten, 1. Bd., 1905, pg. 147.
27. Mosler und Peiper, Tierische Parasiten, in Nothnagel: Spezielle Pathologie und Therapie, 1894, Bd. VI, pg. 219.
28. Pricolo, Riperto di embrioni di filaria nel sangue di camelli tunissini ed eritrei. La clin. vet. rass. di pol. san. e di igieni. 1912, pg 629.
29. —, Sulla filaria adulta dell camello. Ebendort, 1061.
30. —, Sur la filaire hématique du chameau. Zentralblatt f. Bakteriologie usw. Orig. Bd. LXXI. 1913, pg. 199.
31. Rodenwaldt, Die Verteilung der Mikrofilarien im Körper und die Ursachen des Turnus bei Microfilaria nocturna und diurna. Studien zur Morphologie der Mikrofilarie. Archiv f. Schiffs- und Tropenhygiene. Bd. XII, 1908, Beiheft 10.
32. —, Differentialdiagnose zwischen Mikrofilaria nocturna und diurna. Ebendort, Bd. XIII, 1909, pg. 215.
33. Saisawa, Untersuchungen über Hundefilarien. Zentralblatt für Bakteriologie usw. Orig. Bd. LXVII, 1912, pg. 68.
34. Werner, Salvarsan bei Filarienerkrankungen. Archiv f. Schiffs- und Tropenhygiene, 1911, pg. 129. Bd. XV.



(Aus der Lehrkanzel für spezielle Pathologie und Therapie der internen Krankheiten sowie Seuchenlehre der k. u. k. Tierärztlichen Hochschule in Wien. Vorstand: Prof. Dr. W. Zwick.)

Beitrag zur Diagnostik des Rotzes mit Hilfe der abgeänderten Komplementablenkungsmethode (Schütz-Waldmann), [K-H Reaktion (Pfeiler-Scheffler), Hämagglutination (Kranich-Kliem)].

Von

Dr. **Stanislaus Daněk,**
k. u. k. Militärtierarzt, zugeteilt zum Institut.

(Eingegangen am 11. August 1916.)

Schütz und Waldmann haben im Jahre 1914 die bisherige Reihe der serologischen Untersuchungsverfahren zur Diagnose des Rotzes um ein neues, das sie als „abgeänderte Komplementablenkungsmethode" bezeichneten, bereichert. Sie benützten diese Methode zur Feststellung des Rotzes bei Eseln und Maultieren.

Pfeiler und Scheffler, die dieses Verfahren unter der Bezeichnung K-H Reaktion bekannt gaben, wandten es in mehr als 5000 Fällen bei Pferden zum Nachweis des Rotzes an und kamen zu dem Ergebnis, daß es sich namentlich für die Feststellung chronischer Rotzfälle sehr gut eigne. Andererseits konnten sie aber Fälle von Rotz mit der Schütz-Schubertschen Komplementablenkung oder mit anderen Methoden ermitteln, in denen die K-H Reaktion negative Resultate lieferte.

Später haben Kranich und Kliem mit dieser Methode, die nach ihrer Ansicht besser als „Hämagglutination" bezeichnet wird, bei Tausenden von Pferden und Hunderten von Maultieren günstige Ergebnisse erzielt.

In letzter Zeit berichtete Waldmann, daß dieser Methode nur bei Anwesenheit antikomplementärer Stoffe in den zu untersuchenden Sera der Vorzug zu geben ist.



Pfeiler und Scheyer wandten die H-K Reaktion außerdem zur Diagnose der Syphilis des Menschen an und konnten nachweisen, daß sich die Methode auch für diesen Zweck, allerdings mit einer gewissen Einschränkung, eignet.

Das neue Verfahren ist der Komplementablenkungsmethode nach Schütz-Schubert sehr ähnlich. Es unterscheidet sich von ihr nur durch die Anwendung eines anderen hämolytischen Systems. Das frische Rinderserum hat von Natur aus die Eigenschaft, die roten Blutkörperchen des Meerschweinchens aufzulösen. Inaktiviert man das Serum während $^1/_2{}^h$ bei 56^0 C, so verliert es diese Eigenschaft, es kann aber durch Zusatz von Komplement wieder reaktiviert werden. Diese Eigenschaft des Rinderserums bildet die Grundlage des neuen hämolytischen Systems, in dem dieses Serum die Stellung des hämolytischen Ambozeptors einnimmt.

Als Komplement benützt man das frische aktive Pferdeserum und als Indikator dieses Systems die roten Blutkörperchen des Meerschweinchens.

Im Prinzip stimmt also die K-H Reaktion mit der Komplementablenkungsmethode überein. Das Komplement des frischen Pferdeserums wird beim Vorhandensein des Serums rotziger Pferde im System Antigen-Antikörper gebunden, dagegen bleibt es frei, wenn das Serum von einem nicht rotzigen Pferd stammt. In diesem Falle tritt das Komplement in das haemolytische System ein und ermöglicht die Lösung der roten Blutkörperchen.

Was die Technik dieser Reaktion anbetrifft, so haben zuerst Pfeiler und Scheffler, später Kranich und Kliem und dann Waldmann eigene Methoden angegeben. Besonders die von Kranich und Kliem angegebene Technik ist nach meinen Erfahrungen als sehr zweckmäßig und praktisch zu betrachten.

Kranich und Kliem bestimmen zunächst die kleinste lösende Menge des inaktirierten Rinderserums mit einer konstanten Dosis (1,2 ccm) einer $10^0/_0$igen Verdünnung des frischen Pferdeserums. Hierauf wird das frische Pferdeserum mit der doppelten oder dreifachen Menge der kleinsten vollständig lösenden Dosis des inaktivierten Rinderserums ausgewertet. Von den roten Blutkörperchen des Meerschweinchens benützten sie 2 Tropfen einer $1\,^0/_0$igen Aufschwemmung. Nachdem nun das haemolytische System anf diese Weise eingestellt ist, wertet man den Rotzbazillenextrakt mit dem Serum von nachweislich rotzigen und rotzfreien Pferden aus.

Der eigentliche Versuch wird nach Kranich und Kliem in der Weise durchgeführt, daß zuerst 0,2 ccm des zu untersuchenden Pferdeserums mit 0,8 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung versetzt und $^1/_4{}^h$ lang bei 58—60^0 C inaktiviert werden. Darauf setzt man je 1 ccm der ausgewerteten Verdünnung des Rotzbazillenextraktes und des frischen Pferdeserums hinzu. Nachdem diese Mischung 15′ lang im Wasserbade bei 40^0 C erwärmt wurde, werden 1 ccm der austitrierten Rinderserumsverdünnung und 2 Tropfen einer



1 %igen Aufschwemmung der roten Blutkörperchen des Meerschweinchens zugesetzt und wird abermals 20′ lang im Wasserbade bei 40 ° C erwärmt.

Tritt nun nach dieser Zeit vollständige Lösung der roten Blutkörperchen ein, so handelt es sich um das Serum eines rotzfreien Pferdes. Bleibt aber die Flüssigkeit trüb, so zeigt dies an, daß die Haemolyse nicht eingetreten ist. Die roten Blutkörperchen werden in diesem Falle nach einiger Zeit agglutiniert; das untersuchte Serum stammt also von einem rotzigen Pferde. Dieser Beweis wird noch weiterhin durch die Verwendung kleinerer Serumverdünnungen (0,1, 0,05, 0,02) gesichert.

Gleichzeitig werden bei jedem Versuch auch Kontrollen, ähnlich wie bei der Schütz-Schubertschen Komplementablenkungsmethode, verwendet.

Als Grundbedingung für diese Untersuchungstechnik geben Kranich und Kliem an, daß als Komplement nur jenes frische Pferdeserum verwendbar ist, daß in einer mindestens 20 %igen Verdünnung für sich allein die roten Blutkörperchen des Meerschweinchens nicht zu lösen vermag.

Pfeiler und Scheffler haben dagegen diese Forderung für die Bestimmung der Menge des Komplements bei ihrer Untersuchungstechnik nicht aufgestellt, jedoch teilt Pfeiler mit, er habe bei seinen Untersuchungen den Eindruck gewonnen, daß auch bei Verwendung von Serum gesunder Pferde geringgradige Hemmungserscheinungen beobachtet werden können, wenn die kleinste zur Lösung gerade noch ausreichende Menge des Komplements benützt werde.

Auch nach Waldmann ist für den Ablenkungsversuch nach dieser Methode nicht die geringste lösende Komplementmenge, sondern immer ein geringer Überschuß erforderlich.

Eigene Untersuchungen.

Was die von mir vorgenommenen Untersuchungen anbetrifft, so wurde anfangs die von Kranich und Kliem angegebene Technik geübt.

Da aber die von mir als Komplement benützten Pferdesera meistens auch in einer Verdünnung von 20 % und in einer niedrigeren die roten Blutkörperchen des Meerschweinchens lösten und dadurch die Beschaffung eines brauchbaren Komplements immer mit Schwierigkeiten verbunden war, so wurde eine Untersuchungstechnik ausgearbeitet, bei der jedes frische normale Pferdeserum ohne Rücksicht auf sein Lösungsvermögen gegenüber den roten Blutkörperchen des Meerschweinchens verwendet werden



konnte. Ich machte nämlich die Beobachtung, daß von jenen frischen normalen Pferdesera, deren Eigenlösungswert bei 20 % und darunter lag, die kleinste, mit austitrierter Dosis inaktivierten Rinderserums noch vollständig lösende Komplementmenge nicht genügte und daß dann im eigentlichen Versuch sowohl im haemolytischen System als auch bei Sera von rotzfreien Pferden unvollständige Lösungen der roten Blutkörperchen des Meerschweinchens auftraten.

Geleitet von den Gedanken, daß wahrscheinlich durch das 20′ lange Erwärmen[1]) im Wasserbad bei 40° C, das zur Bindung des Systems Antigen-Antikörper-Komplement notwendig ist, das Komplement des frischen Pferdeserums in seiner Wirksamkeit geschwächt wird, so daß unter Verwendung der kleinsten lösenden Menge bei späterem Zusatz des Ambozeptors (Rinderserums) und der roten Blutkörperchen des Meerschweinchens die Lösung eine unvollständige bleibt, untersuchte ich in dieser Hinsicht 15 normale Pferdesera. Von jedem dieser Pferdesera (Verdünnung 1 : 10) wurden fallende Mengen von 2 ccm bis 0,3 ccm in Eprouvetten abgefüllt und immer auf 3 ccm mit steriler physiologischer Kochsalzlösung ergänzt.

In der ersten Versuchsreihe wurden diese Flüssigkeitsmengen gleich mit 1 ccm der inaktivierten 10 %igen Rinderserumverdünnung[2]) und 3 Tropfen einer 2 %igen Aufschwemmung[3]) von roten Blutkörperchen des Meerschweinchens versetzt und 20′ lang im Wasserbad bei 40° C erwärmt.

Auf diese Weise wurde von jedem der 15 untersuchten Sera die kleinste, mit austitrierter Dosis des Rinderserums noch vollständig lösende Komplementmenge bestimmt. Es variierte diese Menge zwischen 0,05—0,09 ccm des frischen (unverdünnten) Pferdeserums.

---

[1]) Bei meinen Versuchen erwärmte ich die Mischung 20′ lang, damit die Bindung des Systems Antigen-Antikörper-Komplement besser zu Stande kommen kann.

[2]) Diese Dosis des Rinderserums wurde mit einem der 15 untersuchten Pferdesera austitriert (siehe Tabelle A) und auch für die anderen Sera als konstante Menge verwendet.

[3]) Es wurden 3 Tropfen einer 2 %igen Aufschwemmung benützt, um den positiven Ausfall der Reaktion deutlicher zu machen. Diese Menge entspricht ungefähr derjenigen, die Waldmann bei seiner Untersuchungstechnik (0,2 ccm einer 2 %igen Aufschwemmung) verwendete.



In der zweiten Versuchsreihe wurden ebenfalls von jedem Serum genau dieselben Verdünnungen wie im vorherigen Versuch hergestellt und weiterhin auf 3 ccm mit steriler physiologischer Kochsalzlösung ergänzt. Nachdem nun diese Flüssigkeitsmengen 20′ lang im Wasserbade bei 40° C erwärmt worden waren, wurden 1 ccm der 10%igen Rinderserumverdünnung und 3 Tropfen einer 2%igen Blutkörperchenaufschwemmung hinzugesetzt und alsdann der Inhalt der Röhrchen abermals 20′ lang im Wasserbade erwärmt. Nach dieser Zeit wurden die Röhrchen herausgenommen, ½ʰ später wurde das Ergebnis abgelesen.

Es hat sich nun gezeigt, daß bei sämtlichen 15 Pferdesera die kleinste noch vollständig lösende Komplementmenge größer war als im ersten Versuch. Sie variierte jetzt zwischen 0,09 bis 0,14 ccm des frischen (unverdünnten) Pferdeserums.

An Stelle der Erwärmung im Wasserbade bei 40° C kann auch die Erwärmung im Brutofen bei 37° C vorgenommen werden. Die Abschwächung der Wirksamkeit des Pferdekomplements ist bei dieser Art der Versuchsanstellung ebenfalls deutlich in die Erscheinung getreten, jedoch nicht so stark wie bei der Erwärmung im Wasserbade. Dieser Umstand dürfte auf die Temperaturdifferenz des Wasserbades einerseits und andererseits des Brutofens zurückzuführen sein.

Wie aus diesen Versuchen zu ersehen ist, wird das Pferdekomplement tatsächlich durch das 20′ lange, zur Bindung des Systems Antigen-Antikörper-Komplement notwendige Erwärmen im Wasserbade oder im Brutofen in seiner Wirksamkeit geschwächt. Es dürfte wahrscheinlich auch die Beobachtung von Pfeiler und Waldmann, die dahin geht, daß ein gewisser Überschuß des Pferdekomplements notwendig ist, ihren Grund in dem bezeichneten Umstande haben.

Auf diese Erfahrungen gestützt, habe ich nun folgenden Untersuchungsgang der K-H Reaktion ausgearbeitet. Grundbedingung ist die richtige Einstellung des haemolytischen Systems. Zu diesem Zwecke wird zuerst die kleinste, mit frischem Pferdeserum noch vollständig lösende Menge des inaktivierten Rinderserums bestimmt, in der Weise, wie dies die Tabelle A zeigt.

Wie aus dieser Tabelle zu ersehen ist, ist 0,5 ccm der Verdünnung 1 : 10 die kleinste lösende Menge des Rinderserums. Im Versuch wird dann die doppelte oder dreifache Menge dieser



Dosis verwendet und mit dieser alsdann das Pferdekomplement ausgewertet. Auf die richtige Auswertung des letzteren ist der größte Wert zu legen. Es werden fallende Mengen einer 10%igen Verdünnung des frischen Pferdeserums von 2 ccm bis 0,5 ccm hergestellt und diese mit steriler physiologischer Kochsalzlösung

Tabelle A.

Frisches Pferdeserum 1:10	Inaktiviertes Rinderserum 1:10										Pferdeserum allein
	1,5	1,0	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1	
1,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±
1,0	—	—	—	—	—	—	±	+	+	+	+
0,9	—	—	—	—	—	±	+	+	+	+	+
0,8	—	—	—	—	—	±	+	+	+	+	+
0,7	—	—	—	—	±	+	+	+	+	+	+
0,6	—	—	—	—	±	+	+	+	+	+	+
0,5	—	—	∓	±	+	+	+	+	+	+	+

In der Tabelle bedeutet:

— = vollständige Lösung der roten Blutkörperchen,

\+ = keine Lösung der roten Blutkörperchen.

auf ein Volumen von 3 ccm ergänzt und sodann 20′ lang im Wasserbade bei 40° C erwärmt. Darauf fügt man 1 ccm der austitrierten Rinderserumverdünnung (z. B. 1 ccm einer 10%igen Verdünnung) und 3 Tropfen einer 2%igen Aufschwemmung der roten Blutkörperchen des Meerschweinchens hinzu und erwärmt abermals 20′ lang im Wasserbade. Nach dieser Zeit werden die Röhrchen herausgenommen; nach 30′ liest man das Ergebnis ab. Zeigt es sich z. B., daß erst im Röhrchen mit der Komplementmenge 1,1 ccm vollständige Lösung der Blutkörperchen eingetreten ist, so ist 1 ccm der 11%igen Pferdeserumverdünnung die ausgewertete Dosis des Komplements.

Ist das haemolytische System eingestellt, so wertet man den Rotzbazillenextrakt[1]) mit dem Serum eines notorisch rotzigen und

[1]) Als Antigen wurden teils Rotzbazillenschüttel-, teils Kochextrakte (Pfeiler und Weber) verwendet, die auch bei der Komplementablenkungsmethode nach Schütz-Schubert Verwendnng fanden. Zu deren Herstellung wurden 2—3 verschiedene Rotzbazillenstämme benutzt.

eines rotzfreien Pferdes aus. Als optimale Serumdosis wurde immer die Menge von 0,2 ccm benützt. Hat man die Dosis des Antigens bestimmt (z. B. 1 ccm einer $^{1}/_{4}{}^{0}/_{0}$igen Verdünnung), als eine Menge, bei der es mit dem Serum eines notorisch rotzigen Pferdes vollständige Hemmung der Lösung und mit dem Serum eines nachweislich rotzfreien Pferdes vollständige Lösung der roten Blutkörperchen des Meerschweinchens lieferte, so kann der eigentliche Versuch beginnen. Die Versuchsanordnung ist dieselbe, wie sie Kranich und Kliem angegeben haben und wie sie früher beschrieben wurde.

Bei der Einstellung des haemolytischen Systems kann man sich die jedesmalige Auswertung des Rinderserums dadurch ersparen, daß man immer nur von einem bestimmten Pferd das Serum als Komplement verwendet. Trotzdem ist es aber notwendig, alle 8 Tage das Rinderserum, das ca. 4 Wochen lang haltbar ist, auszuwerten. Das Pferdekomplement muß vor jedem Versuch austitriert werden, da dessen Wirksamkeit nicht nur zu verschiedenen Zeiten der Blutentnahme, sondern auch der Auswertung sich verschieden verhält.

Was nun die Brauchbarkeit dieser Technik anbelangt, so hat sich in einer vergleichsweise angestellten, großen Reihe von Untersuchungen ihre volle Übereinstimmung mit den übrigen Methoden ergeben. Mit dieser Technik wurden 150 Sera von rotzigen und 350 Sera von rotzfreien Pferden untersucht.

Bei Untersuchung der Sera der 150 rotzigen Pferde ergab die K-H Reaktion in 145 Fällen ein positives und in 5 Fällen, in denen mit der Komplementablenkungsmethode nach Schütz und Schubert und mit der Agglutination das Vorliegen der Rotzinfektion festgestellt werden konnte, ein negatives Ergebnis. In diesen 5 Fällen handelte es sich um frische Infektionen. Andererseits hat in einem Falle von chronischem Rotz die K-H Reaktion als erste das Vorliegen der Krankheit angezeigt.

Von den untersuchten 350 Sera von rotzfreien Pferden lieferte sie bei 10 Pferden ein positives, bei den übrigen 340 ein negatives Ergebnis.

Das negative Ergebnis bei den 5 rotzigen Pferden und das positive Ergebnis bei den erwähnten 10 rotzfreien Pferden wurde auch mit der Kranich-Kliemschen und Pfeiler-Schefflerschen



Untersuchungstechnik festgestellt[1]), wodurch wiederum die Brauchbarkeit des von mir eingeschlagenen technischen Verfahrens bewiesen wurde.

Von den 10 rotzfreien Pferden, bei denen die K-H Reaktion positiv ausfiel, stammten 5 aus einem Transporte von 121 Pferden, von dem nachweislich 30 Pferde mit Rotz behaftet waren. Von den restlichen 5 Pferden lieferten bei 4 die erste Agglutination und die Komplementbindungsprobe nach Schütz-Schubert ein zweifelhaftes Ergebnis. Die wiederholte Untersuchung dieser Fälle nach 3 Wochen hat den Verdacht durch negativen Ausfall der Reaktionen (Agglutination, Komplementbindung, K-H Reaktion, Augen- und Hautprobe) behoben.

Pfeiler und Scheffler haben schon mitgeteilt, daß mit der K-H Reaktion nicht alle rotzigen Pferde als solche erkannt werden; audererseits betonten sie, daß sich diese Reaktion für die Diagnose des chronischen Rotzes gut verwenden lasse. Das negative Ergebnis der Reaktion bei den erwähnten 5 Fällen von frischer Infektion ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die haemagglutierenden Stoffe im Serum der mit Rotz infizierten Pferde später auftreten als die Agglutinine und die komplementablenkenden Substanzen der Schütz-Schubertschen Methode.

Was die Fehlresultate bei den 10 als rotzfrei erkannten Pferden anbetrifft, so hat man im jetzigen Kriege die Erfahrung gemacht, daß in nicht gar seltenen Fällen Heilungen von Rotz vorkommen. Da die haemagglutierenden Stoffe wahrscheinlich etwas länger im Serum von rotzigen Pferden nachweisbar sind als die übrigen (Konglutinine wurden nicht geprüft), so wäre auch für diese Fälle die Erklärung gefunden.

Wie aus meinen Mitteilungen sich ergibt, ist diese neue Reaktion kein absolut sicheres diagnostisches Verfahren, sie steht vielmehr, was ihre Brauchbarkeit anbelangt, hinter der Schütz-Schubertschen Komplementablenkungsmethode zurück. Nur in einzelnen zweifelhaften Fällen, in denen andere Verfahren keine zuverlässige Entscheidung geben, kann sie mit Nutzen verwendet werden.

[1]) Die Waldmannsche Technik konnte nicht geprüft werden, da genauere Angaben erst nach Abschluß dieser Arbeit erschienen sind.



Schlußsätze.

1. *Bei der K-H Reaktion wird das Pferdekomplement durch das 20' lange Erwärmen im Wasserbad bei 40° C oder im Brutofen bei 37° C, wie es zur Bindung des Systems Antigen-Antikörper-Komplement vorgenommen wird, in seiner Wirksamkeit geschwächt; die Abschwächung ist im Wasserbade eine stärkere als im Brutofen.*
2. *Die von mir angegebene Technik der Reaktion gestattet, jedes normale frische Pferdeserum, ohne Rücksicht auf seinen Lösungswert gegenüber den roten Blutkörperchen des Meerschweinchens, als Komplement zu verwenden.*
3. *Die K-H Reaktion versagte nicht selten in Fällen von frischer Rotzinfektion; andererseits lieferte sie ein positives Ergebnis in einigen Fällen, in denen die übrigen spezifischen Verfahren ein negatives Ergebnis lieferten und in denen eine wiederholte Untersuchung nach 3 Wochen das Freisein der Pferde von Rotz in einwandfreier Weise erwiesen hat.*

Literatur.

1. Schütz und Waldmann. Der serologische Nachweis der Rotzkrankheit bei Eseln nnd Maultieren. Arch. f. w. u. prakt. Thlkd. Bd. 40.
2. Pfeiler und Weber. Die serologische Feststellung der Rotzkrankheit bei Eseln, Mauleseln, Maultieren sowie Pferden mit sog. nicht spezifischer Hemmung der Komplementablenkung. Zeitschr. f. Infkr., Bd. 16, Jhg. 1915.
3. Pfeiler und Scheyer. Über die gleichzeitige Verwendung des Hämolysins und Hämagglutinins als Indikatoren bei der Komplementablenkungsreaktion zur Feststellung der Syphilis. M. m. W. Jhrg. 1915, H. 12.
4. Pfeiler und Scheffler. Mitteilungen über die Serodiagnose der Rotzkrankheit: Die Technik der K-H Reaktion zur Feststellung der Rotzkrankheit bei den Equiden. B. t. W. Jhrg. 1915, Nr. 11.
5. Kranich und Kliem. Zur K-H Reaktion bei Rotz. Ztschrft. f. Veterinärkunde, Jhrg. 1915, H. 10.
6. Waldmann. Die Bedeutung der neueren Komplementablenkungsmethoden für die Serodiagnose der Rotzkrankheit. Arch. f. w. u. pr. Thlkd., Bd. 42, H. 2—3.
7. Fedders. Über die agglutinierende Wirkung haemolytischer Immunsera und die gleichzeitige Verwendung des Hämolysins und Hämagglutinins als Indikatoren bei der Komplementablenkungsreaktion. Ztschrft. f. Imm. Forsch., Orig. Bd. 21.
8. Pfeiler und Weber. Über die Herstellung von Bazillenextrakten zu Ablenkungunszwecken. Ztschrft. f. Im. Forsch., Orig. Bd. 15.
9. Schütz. Zur Serodiagnose der Rotzkrankheit. B. t. W. Jhrg. 1915, Nr. 41.
10. Pfeiler. Mitteilungen über die Serodiagnose der Rotzkrankheit. B. t. W. Jhrg. 1915.
11. Pfeiler. Mitteilungen über die Serodiagnose der Rotzkrankheit. B. t. W. Jhrg. 1916.



Einige Bemerkungen zur Rotzfrage.

Von

E. Joest.

Zur Heilung des Rotzes. Die Virulenz des Rotzbazillus bei spontanen Rotzerkrankungen des Pferdes ist verschieden. Wir treffen bald wenig virulente, bald hochvirulente Stämme an. Erstere finden sich namentlich bei chronisch und gutartig verlaufenden, letztere namentlich bei akut und bösartig verlaufenden Fällen. Natürlich sind auch häufig mittlere Virulenzgrade vertreten.

Steckt sich ein Pferd mit wenig virulenten Rotzbazillen an, so werden die entstehenden Veränderungen eine verhältnismäßig geringe Neigung zum Zerfall und zur Ausbreitung bekunden, während die Infektion mit hochvirulenten Bazillen Veränderungen entstehen läßt, die durch raschen Zerfall, schnelles Umsichgreifen und Neigung zur weiteren Verbreitung im Körper ausgezeichnet sind. Bei ersteren findet das befallene Organ Zeit, durch Bindegewebsneubildung dem weiteren Vordringen des rotzigen Prozesses ein örtliches Ziel zu setzen. Diese Bindegewebsneubildung führt zum Stillstand des Prozesses und schließlich bei kleineren, inmitten des Gewebes gelegenen Rotzherden zur Abkapselung, bei bestehenden Rotzgeschwüren zur Vernarbung. Es handelt sich hier somit um Heilungsvorgänge. Bei diesen Vorgängen spielt auch der Kräftezustand und die Widerstandsfähigkeit des Tierkörpers insofern eine Rolle, als sie durch gute Ernährung und Haltung der Tiere sowie Abwendung schädlicher Einflüsse begünstigt werden.

Daß Rotzveränderungen heilen können, ist eine längst bekannte Tatsache. Besonders deutlich wird die Heilung in den charakteristischen Rotznarben der Schleimhaut der Atmungswege vor Augen geführt. Sie vollzieht sich aber auch an kleineren Rotzherden inmitten von Organen. Für gewöhnlich ist die Heilung nur eine örtliche, während die spezifischen Veränderungen an anderen Stellen fortbestehen und sogar fortschreiten. Die Heilung kann

von einem erneuten Aufflackern des Rotzprozesses unterbrochen werden, wobei es nicht nur zu einem örtlichen Umsichgreifen der Veränderungen, sondern auch zu einer Weiterverbreitung von Rotzbazillen im Organismus auf dem Wege der Lymph- und Blutbahn kommen kann. Hierbei spielt die Widerstandsfähigkeit des Körpers wahrscheinlich insofern eine Rolle, als zeitweilige Resistenzverminderungen (infolge mangelhafter Ernährung, Überanstrengung, anderer Erkrankungen) den spezifischen Erregern in zwar zu einem Stillstand (beginnender Heilung), aber noch nicht zur vollständigen Heilung gelangten Rotzherden Gelegenheit geben, von neuem sich zu vermehren und dadurch ein Wiederaufleben des Krankheitsprozesses zu bewirken. So kommt es, daß in vielen Rotzfällen trotz örtlich nachweisbarer Abheilung spezifischer Veränderungen keine Gesamtheilung der Krankheit, keine Heilung im klinischen Sinne erreicht wird.

In nicht allzuseltenen Fällen kommt indessen unter günstigen Bedingungen auch eine Gesamtheilung der Rotzkrankheit zustande. Es ereignet sich dies namentlich in jenen Fällen, in denen Rotzbazillen von geringer Virulenz im Spiele sind und in denen nur verhältnismäßig unbedeutende spezifische Veränderungen zur Ausbildung gelangten. In derart gutartigen Fällen trifft man bei der Sektion in der Regel nur abgekapselte käsige Herde, bisweilen auch bindegewebig - schwielige Herde in Lunge, Leber oder Lymphknoten, seltener Narben auf der Schleimhaut der Atmungswege. Gesamtheilung der Rotzkrankheit kommt häufiger vor, als man dies bisher annahm. Inwieweit sie sich durch therapeutische Maßnahmen begünstigen läßt, bedarf noch weiterer Untersuchungen. Daß ihr hygienische Vorkehrungen förderlich sind, wurde bereits erwähnt.

In der letzten Zeit ist namentlich die Frage der **Verkalkung von Rotzknötchen** Gegenstand von Erörterungen gewesen. Schütz[1]) spricht den Rotzknötchen die Fähigkeit zu verkalken ab, und auch ich habe trotz vieler Untersuchungen verkalkte Rotzherde bisher noch nicht gesehen[2]). Dagegen hat neuerlich

[1]) Arch. f. wiss. Tierhlk. 24, 1898, S. 1.

[2]) In einem soeben untersuchten Falle fand ich jedoch in einem Mesenteriallymphknoten eines Pferdes ein etwa hirsekorngroßes graugelbliches trübes, trockenes Herdchen, das aus einer großenteils verkalkten, teilweise aber noch Chromatintrümmer zeigenden nekrotischen Masse bestand, die von einer dicken, aus konzentrisch angeordneten Fibrillenlagen

Eberbeck[3]) in einer lesenswerten Arbeit gezeigt, daß Rotzknötchen verkalken können. Er wies bei fünf rotzigen Pferden, die mit verschiedenen Mitteln behandelt worden waren, sowie auch bei mehreren unbehandelten Pferden durch histologische Untersuchung in Lunge, Leber, Milz, bronchialen und retropharyngealen Lymphknoten verkalkte Rotzknötchen nach. Nach den recht guten histologischen Abbildungen und der Beschreibung Eberbecks handelt es sich um alte Rotzknötchen, die, wie die Bindegewebsneubildung in ihren peripheren Abschnitten erkennen läßt, zum Stillstand gekommen, ja in Abheilung begriffen waren. Die Verkalkung ist in den von Eberbeck abgebildeten Herden nur eine teilweise, indem sie nur die Mitte der zentralen nekrotischen Kerntrümmermassen umfaßt, dagegen einen peripheren Saum der letzteren und den peripheren Teil des Knötchens überhaupt unverkalkt läßt.

Makroskopisch zeigen verkalkte Rotzknötchen nach Eberbeck „auf dem Durchschnitt ein gelblichweißes, beim Durchschneiden, je nach dem Grad der Verkalkung, mehr oder weniger deutlich knirschendes Zentrum. Das Zentrum ist nicht regelmäßig geschichtet, sondern erscheint auf der Schnittfläche bröckelig. Die bröckeligen Substanzen treten etwas über die Durchschnittsfläche hervor und lassen sich stückweise mit der Messerspitze herausheben. Immerhin jedoch bleibt, je nach dem Umfang der Verkalkung, ein größerer oder kleinerer Teil des Zentrums mit der bindegewebigen Kapsel in inniger Verbindung. Die bindegewebige Kapsel der alten verkalkten Rotzknoten ist dick, nicht durchscheinend, derb, grauweiß und an der Innenfläche rauh."

Die Feststellungen Eberbecks scheinen auf den ersten Blick manchem vielleicht lediglich als histologische Bestätigung der

bestehenden Bindegewebskapsel umschlossen war. Dieses Herdchen mußte als ein altes in Abheilung begriffenes Rotzknötchen angesprochen werden. Weitere Rotzveränderungen wurden bei dem Pferde, das im September 1916 bei erstmaliger Agglutination und Komplementablenkung sowie Malleinaugenprobe ausgesprochen positiv reagiert, bei später untersuchten Blutproben einen allmählich niedriger werdenden Titer gezeigt und schließlich keine Agglutination und Komplementablenkung mehr ergeben hatte, nicht gefunden. Es handelt sich hier offenbar um einen Fall von Gesamtheilung einer ganz leichten (auf einen Mesenteriallymphknoten beschränkten) Rotzerkrankung.

[3]) Zschr. f. Vet.-Kunde 1916, S. 353.



bereits vorher von einzelnen anderen Tierärzten behaupteten Verkalkung von Rotzknötchen. Eine solche Auffassung würde jedoch nicht richtig sein. Eberbeck ist der erste, der einwandfrei die Verkalkung von Rotzknötchen festgestellt hat; frühere Beobachter haben den exakten Beweis, daß es sich bei den von ihnen gesehenen verkalkten Herden wirklich um Rotzveränderungen handelte, nicht erbracht. Ich bin angesichts des nicht seltenen Nebeneinandervorkommens von Rotzknötchen und parasitären Knötchen in Leber und Lunge und angesichts der (auch von Eberbeck zugegebenen) Schwierigkeit, verkalkte Rotzknötchen von verkalkten parasitären Knötchen makroskopisch zu unterscheiden, überzeugt, daß es sich bei den früher beobachteten angeblichen verkalkten Rotzknötchen in Wirklichkeit großenteils um verkalkte parasitäre Herde gehandelt hat.

Vielfach hört man jetzt, nachdem die Ergebnisse der Eberbeckschen Arbeit bekannt geworden sind, leichthin sagen: „Rotzknötchen verkalken.“ Eine derartige Ansicht ist nicht ganz richtig. Rotzknötchen können verkalken. Es fragt sich, was die Regel ist, die Nichtverkalkung oder die Verkalkung von Rotzknötchen. Es besteht kein Zweifel, daß die Rotzknötchen in der Regel unverkalkt auftreten, und daß die Verkalkung sich nur ausnahmsweise bemerkbar macht. Man kann, wie gesagt, viele Fälle von Rotz untersuchen, ohne verkalkte Rotzherdchen anzutreffen.

Nach dem, was wir über den Eintritt der Verkalkung im allgemeinen wissen, und nach den Feststellungen Eberbecks beim Rotz tritt Verkalkung nur in solchen Rotzknötchen ein, die zum Stillstand gekommen oder in Abheilung begriffen sind[1]). Deshalb werden wir verkalkte Rotzherde in frischen, akuten Fällen vermissen und sie bei chronischen Fällen auf jene beschränkt finden, die sich durch Gutartigkeit und Neigung zur Heilung auszeichnen.

Bei der Erörterung der Beziehungen der Verkalkung der Rotzknötchen zur Abheilung ist zu betonen, daß letztere sich keineswegs immer unter Verkalkung der Herde vollzieht, vielmehr finden wir oft in bindegewebiger Abkapselung begriffene Rotzherde ohne Verkalkung. Keinesfalls stellt also die Verkalkung

1) Dem entspricht auch der histologische Befund in dem jüngst von mir beobachteten Falle (vgl. Fußnote auf Seite 424 und 425).

von Rotzknötchen eine so regelmäßige Begleiterscheinung des Stillstandes und der Abheilung der spezifischen Veränderungen dar, wie wir sie von der Tuberkulose, namentlich derjenigen des Rindes, her kennen.

Aus der Kennzeichnung der Verkalkung des Rotzknötchens als Ausnahmezustand und aus der Tatsache des so überaus häufigen Vorkommens verkalkter parasitärer Knötchen in den gleichen Organen, in denen großenteils auch die Rotzknötchen ihren Lieblingssitz haben, ergibt sich, wie vorsichtig verkalkte Herde in Lunge und Leber in Hinsicht auf die Rotzdiagnose zu beurteilen sind. Es würde ein großer Fehler sein, nunmehr kalkige Herde in den genannten und anderen Organen jedes Pferdes, das bei Anwendung der spezifischen Erkennungsverfahren positiv reagiert hat, ohne weiteres als rotzig anzusprechen. Eberbeck hat angegeben, daß sich verkalkte Rotzknötchen von verkalkten parasitären Knötchen schon makroskopisch unterscheiden lassen. Die von diesem Beobachter mitgeteilten Unterschiede zwischen beiden treffen nur auf einen Teil der parasitären Knötchen, nämlich auf die ganz alten zu, die vollständig petrifiziert und abgekapselt sind. Jüngere, mit weniger weit vorgeschrittener Verkalkung ausgestattete oder erst in den Anfangsstadien der Verkalkung begriffene parasitäre Herdchen zeigen makroskopisch keinen scharfen Unterschied gegenüber den verkalkten Rotzknötchen, so wie sie von Eberbeck beschrieben werden.

Ferner sei zur Kennzeichnung der makroskopisch-diagnostischen Schwierigkeiten auch darauf hingewiesen, daß parasitäre Herdchen keineswegs immer verkalkt sind. Jungen Nematodenknötchen fehlt noch Verkalkung.

Seit Jahren untersuche ich systematisch alle bei der Sektion rotziger und rotzverdächtiger Pferde gefundenen Knötchen und sonstige Veränderungen histologisch. Ferner habe ich während des gegenwärtigen Krieges Hunderte von Knötchen aus Pferden untersucht, die von anderen Sachverständigen seziert worden waren Dabei habe ich immer wieder die Beobachtung gemacht, wie wenig zuverlässig selbst bei geübten Sachverständigen die makroskopische Beurteilung von mehr oder weniger zweifelhaften Organveränderungen namentlich solcher Pferde ist, die durch das Ergebnis der spezifischen Erkennungsverfahren als verborgen rotzig gekenn-



zeichnet waren[1]). In noch viel höherem Maße wird diese Unzuverlässigkeit der makroskopischen Beurteilung sich jetzt geltend machen, wo die bisher gültige Ansicht von der Nichtverkalkung der Rotzknötchen erschüttert ist. Hier hilft nur ein streng kritisches Vorgehen, wo irgend möglich mit histologischer Kontrolle.

Zur postmortalen Diagnose des Rotzes. Zurzeit beschäftigt die postmortale Feststellung der Rotzkrankheit die Sachverständigen mehr als je zuvor. Die starke Zunahme des Rotzes infolge des Krieges verleiht dieser Seuche eine größere Bedeutung für die Fleischbeschau als zu Friedenszeiten; vor allem aber sind es zahlreiche Sektionen von getöteten und verendeten, lediglich durch die spezifischen Erkennungsverfahren als rotzkrank gekennzeichneten Pferden, die eine genaue Feststellung der Art aufgefundener Veränderungen erforderlich machen. Diese Feststellung wird makroskopisch sehr erschwert, ja in vielen Fällen unmöglich gemacht, wenn es sich, wie es häufig der Fall ist, um nur unbedeutende, wenig umfangreiche Veränderungen, nur um Knötchen und ähnliche Herdchen in inneren Organen handelt. Die Schwierigkeit der makroskopischen Diagnose wird hierbei erhöht durch das häufige Vorkommen parasitärer Knötchen in den gleichen Organen, die auch zu den Lieblingssitzen rotziger Veränderungen gehören,[2]) und durch das nicht seltene Auftreten parasitärer Knötchen auch bei rotzigen Pferden neben Rotzknötchen.

Es ist eine praktisch wichtige Frage, wie man die spezifische oder nichtspezifische Natur unbedeutender rotzverdächtiger Organveränderungen post mortem feststellen soll, wenn die makroskopische Untersuchung kein einwandfreies

[1]) Hier spielt sicherlich auch eine unbewußte Selbstbeeinflussung des Sachverständigen, die Voraussetzung, daß die bei der serologischen Untersuchung positiv reagiert habenden Pferde mit Rotzveränderungen behaftet sein müßten, eine Rolle.

[2]) Ich habe den Eindruck, als ob derartige parasitäre Knötchen zurzeit mehr vorkommen wie früher. Ihre Ursache sind Nematodenlarven, und zwar handelt es sich sehr wahrscheinlich um Sklerostomenlarven, die bekanntlich einen Teil ihrer Entwicklung im Freien durchmachen, um dann per os in den Pferdekörper zu gelangen. Die veränderte Lebensweise der meisten im Kriege verwendeten Pferde scheint es mit sich zu bringen, daß die in Frage kommende Nematodenbrut häufiger aufgenommen wird als unter geregelten Friedensverhältnissen.



Ergebnis liefert. Die heutigen vorwiegend zu ätiologischem Denken erzogenen und bakteriologisch meist besser als pathologisch-histologisch geschulten tierärztlichen Sachverständigen haben das Bestreben, in zweifelhaften Krankheitsfällen ihre Diagnose möglichst auf den Nachweis des Erregers zu stützen. Gerade bei der Bestimmung der Natur unbedeutender, makroskopisch zweifelhafter rotzverdächtiger Organveränderungen versagt aber die bakteriologische Diagnostik in vielen Fällen.

Der bakterioskopische Nachweis des Rotzerregers scheidet, wie hier nicht weiter erörtert zu werden braucht, vollkommen aus.

Bezüglich des Meerschweinchenversuches habe ich mich unlängst an anderer Stelle[1]) bereits kurz geäußert und habe betont, daß seine Anwendung bei der Diagnose geringfügiger rotziger Organveränderungen mit vielen Fehlergebnissen[2]) zu rechnen hat, und zwar auch in jenen Fällen, in denen es sich um zweifellos rotzige Veränderungen handelt[3]). Es ist der Meerschweinchenversuch in der Rotzdiagnostik so unzuverlässig, daß nur sein positiver Ausfall beweiskräftig ist. Dies beruht nicht nur darauf, daß die Empfänglichkeit der Meerschweinchen der Rotzinfektion gegenüber sehr verschieden ist, sondern auch darauf, daß Menge und Virulenz der Rotzbazillen in den Krankheitsherden des Pferdekörpers (und in den Ausscheidungen) großen Schwankungen unterliegen, ja daß in Abheilung begriffene oder abgeheilte Rotzherde nur sehr spärliche oder überhaupt keine Rotzbazillen mehr enthalten können. Diese Unzuverlässigkeit des Meerschweinchenversuches macht sich sowohl bei subkutaner, als auch bei intraperitonealer Impfung (der Methode von Straus) geltend. Im Schlachthofbetrieb erfordert zudem der Tierversuch zuviel Zeit, als daß er allgemein praktisch verwertbar wäre.

Ich habe unter diesen Umständen auch oft den Versuch gemacht, die Rotzerreger in verdächtigen Organveränderungen kulturell

[1]) Diese Zeitschrift, Band 18, S. 220.

[2]) Die geimpften Meerschweinchen erkranken oft überhaupt nicht oder genesen wieder, oder von mehreren geimpften Meerschweinchen erkrankt nur ein Teil.

[3]) Dieselbe Erfahrung hat auch Mießner (Zbl. f. Bakt. 64, 1912, S. 121) gemacht. Er fand, daß von 158 mit typisch rotzigen Organteilen infizierten Meerschweinchen nur 41, das sind 26%, also kaum mehr als $^1/_4$ der Tiere, erkrankten. „Die frischen Lungenknoten waren in 60—70%, die chronischen dagegen nur in Ausnahmefällen infektiös."

nachzuweisen. Die Kultur schlägt in vielen Fällen von vornherein deshalb fehl, weil ältere, namentlich in Abheilung begriffene oder abgeheilte Rotzherde oft nur spärliche oder keine Rotzbazillen mehr enthalten. Gelingt es, eine Kultur zu gewinnen, so stößt die Identifizierung der gezüchteten Bakterien als Bacillus mallei in manchen Fällen auf große Schwierigkeiten. Denn wenn man die gewonnenen, anscheinend typischen Kulturen zur Kontrolle im Tierversuch prüft, so stellt sich nicht selten ihre Avirulenz heraus.[1]) In derartigen Fällen kann dann nur eine umständliche und nur in hierfür eingerichteten Instituten ausführbare serologische Untersuchung der gewonnenen Kultur zum Ziele führen; aber auch dabei muß man mit zweifelhaften Ergebnissen rechnen.

Was liegt angesichts dieser bakteriologischen Schwierigkeiten näher, als die Diagnose zweifelhafter Organveränderungen durch histologische Untersuchung zu stellen! Das Rotzknötchen hat einen spezifischen Bau, d. h. nur das Rotzknötchen, keine andere pathologische Veränderung, zeigt die ihm eigentümliche histologische Struktur, an der unter anderem die besondere Form der zentralen Nekrose (durch Karyorrhexis entstandener Chromatintrümmerhaufen) kennzeichnend ist. Ein einigermaßen histologisch geschulter Sachverständiger kann ein Rotzknötchen mit nichts anderem verwechseln, zumal auch die verhältnismäßig am häufigsten differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Nematodenknötchen ihrerseits wieder eine Reihe von histologischen Eigentümlichkeiten haben, die sie als parasitäre Herdchen leicht feststellen lassen.

Man hält es nicht für möglich, wie trotz der Sicherheit der histologischen Diagnose bei der Identifizierung rotzverdächtiger kleiner knötchenförmiger Organveränderungen immer wieder die Forderung nach ätiologischer Diagnosestellung erhoben werden kann. Mir ist es mehrfach vorgekommen, daß, nachdem ich an eingesandten Organen rotzige Veränderungen einwandfrei durch histologische Untersuchung festgestellt hatte, vom Einsender angefragt wurde, ob ich auch die Rotzbazillen nachgewiesen hätte. Eine derartige Forderung an einen Sachverständigen, dem die

[1]) Die Avirulenz kann eine Eigentümlichkeit des betr. Stammes sein; sie kann aber auch an der geringen Empfänglichkeit der verwendeten Meerschweinchen liegen (s. oben). Es ist aber auch daran zu denken, daß es „Pseudorotzbazillen“ gibt, d. h. Bakterien, die sich morphologisch und kulturell ähnlich dem Bacillus mallei verhalten, ohne jedoch echte Rotzbazillen zu sein.

pathologische Histologie Lebensaufgabe ist, beruht nicht nur auf einer beschämenden Unterschätzung der Leistungen der pathologischen Histologie, sondern auch auf einer gedankenlosen Überschätzung derjenigen der Bakteriologie. Alle diejenigen, die die Neigung haben, pathologische Histologie und Bakteriologie in bezug auf die postmortale Rotzdiagnostik ähnlich zu bewerten, sollten sich doch einmal klar machen, was spezifischer Bau einer pathologischen Veränderung heißt. Wenn nach der Meinung mancher nur bakteriologisch eingeschworener Tierärzte der pathologische Anatom von Fach nicht imstande sein sollte, rotzige Organveränderungen histologisch als solche festzustellen, wozu wäre dann die pathologische Histologie überhaupt diagnostisch verwertbar! [1])

Die Neigung, der bakteriologischen Prüfung in Schlachthoflaboratorien und bakteriologischen Instituten den Vorzug vor der histologischen Untersuchung auch in solchen Fällen zu geben, in denen dies nicht angezeigt ist, beruht nicht nur darauf, daß die bakteriologische Untersuchung im allgemeinen bequemer ist, sondern oft auch darauf, daß die vorwiegend bakteriologisch geschulten Sachverständigen sich auf histologischem Gebiete unsicher fühlen. So wird alles, was nur irgendwie geht, auf bakteriologischem Wege zu erledigen versucht, ohne Rücksicht darauf, daß die Anwendung der histologischen Methode in vielen Fällen sachgemäßer ist. Ich weiß, daß es Kollegen gibt, die, trotzdem ihnen ein gut eingerichtetes Laboratorium zur Verfügung steht, beispielsweise bei der Diagnose einer zweifelhaften Neubildung, bei der differentialdiagnostisch an Tuberkulose zu denken ist, lieber mühevoll zahlreiche Ausstriche auf Tuberkelbazillen durchmustern und bei negativem Befund möglicherweise noch Meerschweinchen impfen, statt durch die histologische Untersuchung einiger weniger gefärbter Gefrierschnitte leichter und sicherer zu einer Diagnose zu gelangen.

Möchte doch jeder Tierarzt, der bei der Fleischbeschau oder bei Sektionen eine feinere diagnostische Prüfung vorzunehmen hat, sich klar darüber sein, daß bei vielen akuten Infektionskrankheiten die bakteriologische Untersuchung Unerreichtes leistet, daß aber bei chronischen, mit spezifischen Gewebsveränderungen einhergehenden Infektionskrankheiten (z. B. Tuberkulose, Rotz) die histologische Untersuchung der bakteriologischen an Zuverlässigkeit gleichsteht und sie oft, insbesondere was Rotzveränderungen anbelangt, übertrifft.

Die histologische Untersuchung tuberkulose- und rotzverdächtiger Veränderungen liefert dem Erfahrenen in wohl allen

[1]) Mit demselben Recht, mit dem man eine histologisch gestellte Rotzdiagnose anzweifelt, weil die Erreger nicht nachgewiesen wurden, könnte man auch jede histologisch gestellte Geschwulstdiagnose anzweifeln, weil die „Erreger" nicht gefunden wurden.

Fällen ein einwandfreies diagnostisches Ergebnis. In der Hand histologisch wenig geschulter Beurteiler wird allerdings beim Rotz auch das histologische Präparat die endgültige Antwort manchmal schuldig bleiben, zumal man die Rotzveränderungen in sehr verschiedenen Stadien antrifft, die, obgleich die Grundzüge ihres Baues immer die gleichen sind, doch je nach dem Alter der spezifischen Neubildung und beim Hinzutreten sekundärer Prozesse manche kleine Abweichung vom Schulbeispiel des jungen Rotzknötchens darbieten. Vor allem ist auch an die Besonderheiten der Heilungsstadien zu denken. Zur sicheren Diagnostik gehört natürlich nicht allein die Kenntnis der histologischen Eigentümlichkeiten des Rotzknötchens, sondern auch derjenigen der hauptsächlich differential diagnostisch in Betracht kommenden Prozesse sonstiger Art. Die Besprechung von Einzelheiten kann selbstverständlich nicht Aufgabe dieser Bemerkungen sein.

Schließlich sei bezüglich der histologischen postmortalen Rotzdiagnose noch auf die Schnelligkeit dieses Verfahrens gegenüber der bakteriologischen Diagnose hingewiesen. Der Tierversuch erfordert beim Rotz etwa 8 Tage, die kulturelle Feststellung der Erreger (mit Kartoffelkultur) etwa ebensolange, wobei etwaige tierexperimentelle und serologische Prüfung der gewonnenen Kulturen nicht gerechnet sind. Die histologische Untersuchung kann mit Fixierung entsprechend kleiner Stückchen in Formalin (etwa ein Teil konzentrierten käuflichen Formalins und neun Teile Wasser), Schneiden[1]), Färben[2]) und Untersuchen bequem in etwa 5—6 Stunden abgeschlossen werden.

Zur Frage des „offenen“ und „geschlossenen“ Rotzes. Unser ganzes Vorgehen gegen die Rotzkrankheit gründet sich auf die Annahme, daß jedes rotzkranke Tier imstande ist, andere empfängliche Tiere und den Menschen anzustecken. Diese Annahme stammt aus einer Zeit, in der die Feststellung der Rotzkrankheit am lebenden Tier lediglich durch die gewöhnliche klinische Unter-

[1]) Wer nicht bereits für derartige Untersuchungen eingerichtet ist und sich als Privatmann ein billiges und doch leistungsfähiges Gefriermikrotom anschaffen will, dem empfehle ich das „Studentenmikrotom“ von R. Jung in Heidelberg. Es kostet nur etwa 50 Mk. Ich kann das Instrument auf Grund eigener Erfahrungen sehr empfehlen.

[2]) Am einfachsten mit Hämatoxylin-Eosin, gegebenenfalls auch nach van Gieson in Verbindung mit Hämatoxylin.



suchung erfolgte. Sie entsprach in bezug auf die mit klinisch nachweisbarem Rotz behafteten Tiere im allgemeinen durchaus den Tatsachen; denn bei klinisch rotzkranken Tieren ist der Rotz in der Regel „offen“. Mit anderen Worten: Wenn die Rotzkrankheit klinisch nachweisbar ist, ist sie soweit vorgeschritten, daß die ihr zugrunde liegenden spezifischen Veränderungen in der Regel in irgend einer Weise mit der Außenwelt in Verbindung getreten sind, sodaß durch sie Rotzbazillen ausgeschieden werden. Die frühen Anfangsstadien der Rotzkrankheit sind, ebenso wie abheilende Herde in inneren Organen, dagegen durch die gewöhnliche klinische Untersuchung meist nicht nachweisbar.

Die Einführung der spezifischen Erkennungsverfahren (der serologischen Proben [Agglutination, Komplementablenkung usw.] wie auch der Malleinaugenprobe) bedeutet eine außerordentliche Verfeinerung der Rotzdiagnostik am lebenden Tier. Durch sie kann die Rotzkrankheit in der Regel festgestellt werden, bevor sie klinische Erscheinungen hervorruft; sie zeigen nicht nur große, sondern auch kleine und kleinste Rotzherde in inneren Organen an, auch solche, die bereits in Abheilung begriffen sind (nur bei weitgehend abgeheilten Rotzveränderungen können sie versagen).

Sind die lediglich durch die spezifischen Erkennungsverfahren ermittelten Rotzerkrankungen ebenfalls „offen“? — Bis jetzt ist diese Frage stets stillschweigend mit „ja“ beantwortet worden, d. h. die lediglich durch die spezifischen Erkennungsverfahren festgestellten Rotzfälle wurden ohne weiteres ebenso behandelt, wie die durch die gewöhnliche klinische Untersuchung festgestellten Fälle. Bei ersteren liegen jedoch die Verhältnisse im allgemeinen wesentlich anders als bei letzteren.

Die spezifischen Erkennungsverfahren zeigen die Rotzerkrankung bereits an, wenn sie noch wenig ausgebildet ist [1]), d. h. auch dann, wenn erst vereinzelte kleine, klinisch noch nicht nachweisbare Erkrankungsherde (Rotzknötchen) in Lymphknoten oder anderen inneren Organen des betr. Tieres vorhanden sind. Derartige Herdchen in inneren Organen entstehen auf dem Lymph- oder Blutwege und brauchen deshalb von Anbeginn an nicht „offen“ zu

[1]) Wenn sich bei der Infektion mit sehr virulenten Rotzbazillen sehr schnell rotzige Veränderungen entwickeln, können die spezifischen Erkennungsverfahren in den Frühstadien versagen.



sein; sie werden so lange „geschlossen“ bleiben, bis sie bei Drüsen in das Hohlraumsystem des Organs oder sonstige mit der Außenwelt in Verbindung stehende Kanäle des Körpers einbrechen, oder bis sie bei Organen, die keine Verbindung mit der Außenwelt haben (Lymphknoten, Milz), zur Entstehung neuer Rotzherde in mit der Außenwelt in Verbindung stehenden Teilen geführt haben und bis hier dann der vorerwähnte Einbruch erfolgt. Jedenfalls ist bis jetzt nicht erwiesen, daß die Frühstadien rotziger Veränderungen innerer Organe „offen“ sind. Es liegen meines Wissens zurzeit keinerlei Untersuchungen vor, aus denen auf ein „Offensein“ derartiger Frühstadien zu schließen wäre. Die Tatsache, daß Rotzknötchen Rotzbazillen enthalten, besagt selbstverständlich noch nicht, daß die Krankheitserreger im Frühstadium der Veränderungen und bei Beschränkung auf das betr. Organ nach außen gelangen können. — Die spezifischen Erkennungsverfahren zeigen die Rotzerkrankung aber auch dann an, wenn sie in Rückbildung (Heilung) begriffen ist, d. h. wenn Rotzherde in inneren Organen durch eine Bindegewebskapsel abgeschlossen sind, die verhindert, daß Rotzbazillen aus den Herden herausgelangen können.

Wie die Erfahrung gelehrt hat, finden sich bei Pferden, die lediglich auf Grund des Ergebnisses der spezifischen Erkennungsverfahren als rotzkrank getötet worden sind, in der Tat häufig nur vereinzelte kleine Rotzherdchen in inneren Organen, die als Anfangsstadien der Erkrankung zu deuten sind, oder deren histologische Untersuchung zeigt, daß sie in Abheilung begriffen sind. Diese Befunde bei Pferden, die keinerlei klinische Erscheinungen des Rotzes darboten, sondern lediglich auf Grund der Anwendung der spezifischen Erkennungsverfahren als rotzkrank gekennzeichnet wurden, lassen es als wissenschaftliche Notwendigkeit erscheinen, festzustellen, inwieweit die bei derartigen Pferden bestehende Rotzkrankheit als „offen“ oder „geschlossen“ anzusehen ist. Durch die zu diesem Zweck anzustellenden Untersuchungen wäre zu ermitteln, ob die Ausscheidungen (Kot, Harn, Nasenschleim und Speichel, bei laktierenden Stuten außerdem die Milch) derartiger Pferde Rotzbazillen enthalten oder nicht.

Diese Untersuchungen würden für den Rotz endlich das nachholen, was hinsichtlich der Rindertuberkulose längst festgestellt ist. Die Rindertuberkulose liefert uns gewissermaßen das Vorbild dafür, wie hier ein wissenschaftlicher Fortschritt anzubahnen ist.

Auch bei dieser Krankheit gab es eine Zeit, wo mit der Einführung eines spezifischen Erkennungsverfahrens (der Tuberkulinreaktion) alle reagierenden Tiere als gefährlich verdächtigt wurden. Auch hier stellte es sich heraus, daß die reagierenden Tiere in ihrer Mehrzahl nur mit geringfügigen Veränderungen behaftet waren, und es ergab sich hinsichtlich der Bekämpfung der Krankheit die Unmöglichkeit, alle lediglich reagierenden Tiere auszumerzen. Die weiter angestellten Untersuchungen führten dann zu der Unterscheidung von „offener“ und „geschlossener“ Tuberkulose. Durch genaue Untersuchung der Ausscheidungen der Tiere lernten wir dann erkennen, daß die spezifischen Veränderungen lediglich reagierender Tiere in sehr vielen Fällen „geschlossen“ waren, und es wurde festgestellt, welche Tuberkuloseformen „offen sind“. Eine vortrefflich ausgebildete Methodik bei der Untersuchung der Ausscheidungen tuberkulöser Tiere setzt uns heute in den Stand, genau zu bestimmen, ob und welche Ausscheidungen tuberkelbazillenhaltig sind. Wir diagnostizieren heutzutage im Hinblick auf die Gefährlichkeit tuberkulöser Tiere nicht nur „Tuberkulose“ schlechthin, sondern stellen auch zugleich fest, ob die Tuberkulose „offen“ oder „geschlossen“ ist, und welche Form der „offenen“ Tuberkulose etwa vorliegt.

Von diesem aus prophylaktischen Gründen zu erstrebenden diagnostischen Ziele sind wir beim Rotz noch weit entfernt, obgleich es gerade bei dieser Krankheit mit ihrer Gefährlichkeit für andere Tiere und den Menschen noch mehr wie bei der Tuberkulose darauf ankommt, zu wissen, welche Formen der Krankheit ansteckungsfähig sind und bei welchen dies nicht der Fall ist. Die Ansteckungsquelle ist beim Rotz letzten Endes immer in rotzigen Tieren und fast ausschließlich in deren Ausscheidungen zu suchen. Diese aber kennen wir in Bezug auf ihren Gehalt an Rotzbazillen nicht näher. Es ist nach unseren heutigen wissenschaftlichen Anschauungen nicht zulässig, ohne nähere Untersuchung alle mit einer vorwiegend chronischen, herdförmig auftretenden Infektionskrankheit behafteten Tiere in bezug auf ihre Ansteckungsfähigkeit gleich zu bewerten.

Man wird vielleicht hier einwenden, daß es keinen Zweck habe, festzustellen, ob eine Rotzerkrankung „offen“ oder „geschlossen“ sei, da ein „geschlossener“ Rotzherd jederzeit entweder an sich „offen“ werden oder zu einer Weiterverbreitung der in ihm



vorhandenen Krankheitserreger im Körper Anlaß geben und dadurch „offen" werden könne. Das „Offenwerden" bisher „geschlossener" Rotzherde ereignet sich in der Tat in vielen Fällen, und zwar meist bei frisch entstandenen, fortschreitenden Veränderungen, jedoch auch bei in zum Stillstand gekommenen Herden, bei letzteren namentlich dann, wenn die Resistenz des Organismus zeitweilig herabgesetzt wird, oder wenn durch andere Umstände eine Mobilisierung der in diesen Herden noch befindlichen Rotzbazillen statthat. Dies kommt aber auch bei der Tuberkulose vor, und wir lassen uns trotzdem nicht davon abhalten, praktisch zwischen „offener" und „geschlossener" Tuberkulose zu unterscheiden. In nicht seltenen Rotzfällen aber, insbesondere solchen mit chronischem Verlauf, erhält sich, ebenso wie bei der Tuberkulose, der Zustand der „Geschlossenheit" geringfügiger spezifischer Veränderungen lange Zeit oder dauernd (Heilung). Es können sogar „offene" Rotzherde durch Heilung zu „geschlossenen" werden. Namentlich ist dies alles bei Tieren der Fall, die unter günstigen hygienischen Bedingungen leben.

Solange der Rotz nur sporadisch bei uns auftrat, konnten wir uns die Verschwendung gestatten, gegen alle mit Rotz behafteten Tiere ohne Rücksicht auf Sitz und Ausbreitung der Krankheit im Körper mit gleicher Strenge vorzugehen; jetzt, da der Rotz fast epizootisch auftritt, liegen die Verhältnisse anders und nähern sich denjenigen, wie wir sie bei der Rindertuberkulose seit langer Zeit kennen. Wie die große Verbreitung der Tuberkulose letzten Endes Anlaß war, in bezug auf die Bekämpfung dieser Krankheit einen Unterschied zwischen gefährlichen und ungefährlichen, zwischen „offenen" und „geschlossenen" Tuberkuloseformen zu machen, so scheint sich dies zur Zeit auch in bezug auf die Rotzkrankheit als notwendig zu erweisen. Für die Durchführung einer derartigen Unterscheidung beim praktischen Vorgehen gegen den Rotz fehlt aber bis jetzt die nötige wissenschaftliche Vorarbeit, die Kenntnis der Infektiosität der Ausscheidungen verborgen rotziger Tiere, d. h. solcher Tiere, die lediglich auf die spezifischen Erkennungsverfahren reagieren. Hier ist der hygienischen Forschung eine wichtige Aufgabe gestellt, eine Aufgabe, die weder von einem Einzelnen, noch in kurzer Zeit gelöst werden kann, zumal viele technische Schwierigkeiten zu überwinden sein werden. Ich erinnere auch hier an die Tuberkulose und daran,

wie viele Forscher bei dieser Krankheit jahrelang zusammenwirken mußten, um volle Klarheit über die „offenen" Tuberkuloseformen und den Tuberkelbazillengehalt der Ausscheidungen tuberkulöser Tiere zu erlangen. Daß derartige Untersuchungen nicht jetzt, während des Krieges, zu Ende geführt werden können, liegt auf der Hand, aber sie sollten baldmöglichst in Verbindung mit Hygienischen Instituten oder in entsprechend eingerichteten militärischen Anstalten mit dem nötigen Bestand an verborgen und offensichtlich rotzigen Pferden in Angriff genommen werden. Denn das Material für derartige Untersuchungen ist jetzt so günstig wie nie zuvor.

Nachtrag.

Nach Fertigstellung des Manuskriptes der vorstehenden „Bemerkungen" sind noch zwei Arbeiten erschienen, in denen verkalkte Rotzveränderungen beschrieben werden. Es sind dies die Mitteilungen von Pfeiler[1]) und von M. Müller[2]). Ohne auf die in diesen Arbeiten beschriebenen Fälle näher einzugehen, möchte ich hier kurz zu dem von M. Müller eingenommenen Standpunkt Stellung nehmen. Müller sagt:

„Wer Gelegenheit gehabt hat, Zerlegungen von Pferden beizuwohnen, die als serodiagnostisch-rotzig getötet wurden, und die bei der Zerlegung statt offensichtlich als rotzig bekannte Veränderungen nur Veränderungen der vorbeschriebenen Art aufweisen, weiß auch, daß es nicht immer leicht ist, dogmatisch veranlagte Sachverständige von der Richtigkeit, der serologisch gesicherten Diagnose „verkalkter Rotz" zu überzeugen. Schließlich bleiben aber doch nur zwei Möglichkeiten bestehen: Entweder die bei einwandfrei für Rotz sprechenden Serodiagnosen nachzuweisenden anatomischen Veränderungen als auf rotziger Infektion beruhend anzusehen — auch wenn Verkalkung in denselben vorhanden ist — oder die Brauchbarkeit der Blut- und Lymphprüfung deshalb zu verneinen, weil pathologische Veränderungen mit kalkiger Degeneration falsche serodiagnostische Ausschläge geben. Hic Rhodus hic salta!"

„Die Feststellung der vorgenannten Autoren, daß die grauen durchscheinenden kalkig-fibrösen Knötchen in der Lunge und Leber von Schlachtpferden — also von serologisch unverdächtigen Pferden — nichtrotziger, meist parasitärer Natur sind, soll durch meine Befundmitteilungen nicht in Zweifel gezogen werden. In diesen Fällen würde der serologische Befund auch nicht für Rotz gesprochen haben."

1) B. t. W. 1917, Nr. 11, S. 121.
2) B. t. W. 1917, Nr. 15, S. 169.



Ich weiß nicht, ob Herr Kollege Müller Gelegenheit gehabt hat, die bei der Sektion lediglich auf Grund der spezifischen Erkennungsverfahren als rotzig erklärter Pferde vorkommenden Veränderungen histologisch näher zu untersuchen. Ich habe derartige Untersuchungen, wie oben bereits erwähnt, systematisch in vielen Fällen durchgeführt[1]) und möchte hier nur bemerken, daß parasitäre Knötchen, teils verkalkt, teils unverkalkt, nicht nur bei Schlachtpferden, sondern bei der Mehrzahl aller sezierten Pferde in Lunge und Leber, bisweilen auch in einzelnen anderen Organen anzutreffen sind. Selbstverständlich finden sie sich auch in sehr vielen Fällen bei den durch die spezifischen Erkennungsverfahren als rotzig gekennzeichneten Pferden.[2]) Ja sie finden sich, wie oben bereits erwähnt, nicht selten auch bei offenkundig rotzigen Pferden neben echten Rotzknötchen in Lunge und Leber, bisweilen auch in den zugehörigen Lymphknoten. Dazu kommt, daß bei lediglich „serodiagnostisch-rotzigen“ Pferden in den inneren Organen oft, wie die histologische Untersuchung aller aufgefundenen Veränderungen lehrt, gar keine Rotzherde angetroffen werden. Man findet also bei der Sektion von Pferden, die bei der Ausführung der Komplementbindung und Agglutination positiv reagiert hatten, keineswegs immer Rotzveränderungen in inneren Organen, in den Luftwegen oder der äußeren Haut, auch dann nicht immer, wenn mehrfach wiederkehrende, deutlich für Rotz sprechende Ausschläge dieser Reaktionen vorliegen. Die serologischen Reaktionen sind eben nicht unfehlbar.

Wenn man die Anschauungen Müllers als Richtschnur nehmen wollte, würden alle bei „einwandfrei für Rotz sprechenden Serodiagnosen nachzuweisenden anatomischen Veränderungen als auf rotziger Infektion beruhend anzusehen“ sein, „auch wenn Verkalkung in denselben vorhanden ist“, weil „die Beständigkeit des serologischen Hinweises dazu zwingt, aus den gegebenen Tatsachen den einzig zulässigen logischen Schluß zu ziehen“. Ein derartiger Grundsatz würde aber unter den vorstehend erwähnten, von mir auf Grund histologischer Untersuchungen festgestellten Verhältnissen, namentlich bei der Häufigkeit der parasitären Knötchen, diag-

[1]) Die Untersuchungen werden noch weiter fortgesetzt.

[2]) Vermutlich ist auch ein Teil der von Müller in seinen Fällen erwähnten kalkigen Knötchen innerer Organe parasitärer Art gewesen. Namentlich scheint mir dies für die Lunge des Falles VI zuzutreffen.

nostisch zu den größten Irrtümern führen. Müller macht zwar an anderer Stelle seiner Arbeit die Einschränkung, daß „beim Vorhandensein der Kriterien für verkalkte parasitäre Knötchen in Lunge und Leber ohne anderweitige rotzverdächtige Befunde“ die verkalkten Herde nicht als Rotzveränderungen gelten sollen. Aber welchen Zweck hat es, von unterscheidenden makroskopischen Kriterien für parasitäre Knötchen und Rotzknötchen zu sprechen, wenn man mit Müller die bei der Sektion von Pferden mit einwandfrei für Rotz sprechenden Ergebnissen der serodiagnostischen Prüfungen nachzuweisenden anatomischen Veränderungen, auch wenn sie verkalkt sind, ohne weiteres für rotzig ansieht?! — Nach meinen Erfahrungen gibt es übrigens kein ganz sicheres makroskopisches unterscheidendes Kriterium für Rotzknötchen und parasitäre Knötchen, vielmehr entscheidet der histologische Befund, der auch bei verkalkten Herden (nach Entkalkung), sofern es sich nicht um alte petrifizierte Knoten handelt, zu erheben ist.

Meines Erachtens muß angesichts der Erfahrung, daß die Sektion bei positivem Ausfall der serologischen Prüfungen keineswegs immer das Vorhandensein von Rotzveränderungen ergibt, das Ergebnis der spezifischen Erkennungsverfahren bei der Sektion gänzlich unberücksichtigt gelassen werden. Der Sachverständige hat bei der postmortalen Untersuchung rotzverdächtiger Tiere lediglich auf Grund des anatomischen und histologischen Befundes sein Urteil abzugeben. Stützt er sich aber auf den serologischen Befund, so geht er mit einer unzulässigen Voreingenommenheit an die Beurteilung der gefundenen Veränderungen heran. Verfahren wir nicht voraussetzungslos bei der postmortalen Untersuchung rotzverdächtiger Pferde, so ist jeder Fortschritt in Bezug auf die nähere Bestimmung des Wertes der zurzeit geübten spezifischen Erkennungsverfahren und jeder Fortschritt in diagnostischer Hinsicht überhaupt ausgeschlossen. Daß wir in dieser Hinsicht aber noch viel zu lernen haben, dürfte nicht zweifelhaft sein.



Die Erkennung der bakteriellen Infektionskrankheiten mittels der Präzipitationsmethode.

Von

W. Pfeiler-Bromberg,

Vorsteher des Tierhygienischen Instituts,
stellvertretendem Leiter der Medizinaluntersuchungstelle der Kgl. Regierung.

(Eingegangen am 15. Dezember 1915.)

(Fortsetzung aus dem 3. Heft.)

VI. Ausführung der Reaktion. Spezifischer Mechanismus und Beurteilung.

1. Die Mischprobe.

Die Präzipitation ist ursprünglich von Kraus als sogenannte **Mischprobe** vorgenommen worden, d. h., die präzipitinogenhaltige Flüssigkeit und das Serum sind einfach mit einander gemischt worden. Dieser Prüfungsart steht die zweite gegenüber, die **Ring- oder Schichtprobe,** bei der die eine Flüssigkeit über die andere geschichtet wird und die Reaktion an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten verläuft.

Da mittels unserer Reaktion (gut mischen!) das Auftreten einer Trübung und von Niederschlägen verfolgt werden soll, versteht es sich, daß die zu verwendenden **Flüssigkeiten absolut klar** sein müssen. Für die Klärung derselben — gute präzipitinogenhaltige Flüssigkeiten sowie präzipitierende Sera sollen so hergestellt sein und aufbewahrt werden, daß Trübungen in ihnen nicht entstehen können — werden die vorn beschriebenen Methoden angewandt (Filtration, Zentrifugieren, Absetzenlassen).

Bei längerem Stehen bildet sich in den für die Präzipitation dienenden Flüssigkeiten, wie erwähnt, oft ein Bodensatz. Werden die Fläschchen — es ist ratsam, stets mehrere kleine möglichst hohe Fläschchen, mit demselben Serum gefüllt, vorrätig zu halten — vorsichtig vom Eisschrank an den Arbeitsplatz getragen, so ist ein Aufwirbeln des Satzes nicht zu befürchten. Uhlenhuth und Weidanz[250] empfehlen in solchen Fällen, die Flüssigkeiten nicht mit einer gewöhnlichen Pipette, sondern mit Kapillarpipetten zu entnehmen, die durch Ausziehen eines Glasrohres von 5 mm Durchmesser über einer Gebläselampe leicht



herzustellen sind. Die Entnahme kann jedoch auch mit einer gewöhnlichen Pipette erfolgen, wenn man dieselbe, nachdem sie gefüllt ist, statt mit der Fingerbeere durch die Zunge direkt verschließt. Das Ausfließen, das die Ursache für das Aufwirbeln des Satzes ist, wird dabei vermieden. Enthält die Pipette mehr Serum, als für die Reaktion verbraucht ist, so läßt man aus dem gleichem Grunde das Serum nicht rücksichtslos in die Flasche zurücklaufen, sondern hält die Ausflußöffnung der Pipette an die innere Seite des Halses der Flasche. Das langsam ausfließende Serum wirbelt den Satz nicht auf. Wird versehentlich eine Flasche unklar, so benutzt man diese solange nicht, bis das Serum wieder vollkommen klar abgesetzt ist, was in der Regel in einigen Tagen der Fall ist. Für den Versand ist es notwendig, das klare Serum vom Satz abzuheben. Die neue Untersuchungsstelle erhält so stets Sera, die absolut klar sind.

Wird so verfahren, so läßt sich präzipitierendes Serum vollkommen klar auf Jahre hinaus erhalten. Andere Autoren ziehen es vor, das Serum in Röhrchen einzufüllen, in denen ein Aufwirbeln und eine Trübung nicht entstehen kann. So füllt Nutall (zit. nach Uhlenhuth und Weidanz[250]) seine (eiweiß-) präzipitierenden Sera in sterile, an beiden Seiten ausgezogene Glasröhrchen. Diese Röhrchen sind nach Nutall deswegen sehr praktisch, weil ein etwa sich bildender Niederschlag einfach dadurch entfernt werden kann, daß die Spitze abgebrochen wird. Man muß bei Benutzung dieser ebenso wie der von W. A. Schmidt angegebenen, nur an einer Seite zu einer Spitze ausgezogenen Röhrchen aber befürchten, daß, wenn dieselben auf den Kopf gestellt werden, wie dies beim Transport leicht der Fall ist, der Satz dennoch in die Flüssigkeit steigt. A. Ascoli[19] benutzt Röhrchen, die die gleiche Einrichtung haben; sie endigen unten in eine Kapillare, die ihrerseits übergeht in einen kleinen runden Hohlraum. Dieser dient als Reservoir für Autopräzipitate.

Eine andere Frage ist die bereits berührte, ob man zur Ausführung der Präzipitation **steriler Flüssigkeiten** bedarf. v. Eisler[73] bejaht dies, da die Bakterienpräzipitate für gewöhnlich nicht so rasch auftreten, wie es beim Arbeiten mit hochwertigen Eiweißpräzipitinen der Fall ist und dieser Umstand eine längere Beobachtungsdauer notwendig macht; mindestens soll man nach v. Eisler die Proben 24 Stunden im Brutschrank stehen lassen, in welcher Zeit durch Bakterienentwicklung eine Trübung entstehen kann, die zu Täuschungen Veranlassung geben könnte. Es muß zugegeben werden, daß spezifische Präzipitationen erst innerhalb dieser Zeit, ja nach noch längerer Zeit auftreten können[131]. In der Regel aber setzen die bakteriellen Präzipitinreaktionen in viel kürzerer Zeit ein, namentlich wenn sie unter Benutzung hochwertiger Immunsera ausgeführt werden, die meist momentan präzipitierend wirken. Das Arbeiten mit sterilen Flüssigkeiten



und Pipetten usw. ist also nur dann Erfordernis, wenn die Reaktion wirklich erst innerhalb einer längeren Zeit zu erwarten steht, wenn sie im Brutschrank vorgenommen werden muß und wenn die Flüssigkeiten, die für die Reaktion dienen, Konservierungsflüssigkeiten nicht enthalten dürfen. Wie gezeigt worden ist, vertragen aber sowohl die Präzipitinogene wie die Bakterienpräzipitine den Zusatz antiseptischer Mittel vorzüglich.[1])

Das erwähnte rasche Auftreten der Reaktion dürfte nach Kraus[135] von der **Konzentration des Präzipitinogens** abhängen, auf der anderen Seite aber auch mit der Avidität und Stärke des Präzipitins im Zusammenhang stehen. Letzteres ist zweifellos die richtige Auffassung. Werden stark verdünnte präzipitinogenhaltige Flüssigkeiten mit niedrigwertigen Seren untersucht, so setzt die Reaktion erst nach längerer Zeit ein oder bleibt ganz aus. Bei Benutzung derselben Präzipitinogenverdünnung und hochwertiger Sera erfolgt die Präzipitation dagegen momentan (Pfeiler).

Die **Temperatur** ist dabei im allgemeinen ohne wesentlichen Einfluß auf die Präzipitation, wenn die Reaktion auch bei steigender Temperatur bis zu 37⁰ beschleunigt wird. Für praktische diagnostische Zwecke bei der Milzbranddiagnose kann man z. B. des Brutschranks überhaupt entraten.

Vorläufig wenigstens hat sich gezeigt, daß, wenn die Präzipitation als diagnostische Methode unter praktischen Verhältnissen Anwendung findet, **quantitatives Arbeiten** unterbleiben kann. Nach Kraus[135] „wird dagegen, wie bei allen Immunitätsreaktionen so auch bei der Präzipitation, nur durch die Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse eine biologische Analyse der Phänomene ermöglicht und die praktische Verwertung derselben erst begründet". Beispiel: 5 ccm Filtrat + 1,0; 0,5; 0,2; 0,1 Serum werden gemischt und auf den Eintritt der Präzipitation beobachtet.

Die in der Praxis der Bakterienpräzipitation gesammelten Erfahrungen sprechen jedoch gegen die prinzipielle Richtigkeit des angeführten Krausschen Satzes und die Notwendigkeit, die Reaktion nach einem Schema quantitativ auszuführen. Der **Präzipitinogennachweis**[2]) mittels hochwertiger Immunsera

[1]) Die Benutzung steriler Pipetten usw. wird aus anderen Gründen z. B. Infektiosität der präzipitinogenhaltigen Extrakte (Milzbrandsporen!) Erfordernis.

[2]) s. Anmerkung 1 der nächsten Seite.



wird auf die quantitativen Verhältnisse nur unter besonderen Umständen Rücksicht zu nehmen haben, der **Präzipitinnachweis**[1]) im Serum infizierter Individuen sogar beim quantitativen Arbeiten unmöglich werden. Bekanntlich werden im allgemeinen weniger Präzipitine gebildet als Agglutinine. Man wird daher für den Nachweis spezifischer Präzipitine im allgemeinen darauf halten müssen, dieselben in konzentrierter Form auf die Antigene einwirken zu lassen. Möglich, daß eine Prüfung der Frage bei Verwendung abgestufter Präzipitinogenmengen bei einzelnen Krankheiten andere Aussichten eröffnet![2])

Die Präzipitation verläuft am raschesten und kräftigsten bei schwach saurer bzw. neutraler **Reaktion**[12, 135]. v. Eisler[73] gibt an, daß verhältnismäßig geringe Alkaleszenzgrade schon genügen, um die Reaktion zu beeinträchtigen, Kraus[135] dagegen beschreibt die schwach alkalische Reaktion für das Zustandekommen des Präzipitats als günstig. Nach praktischen Beobachtungen können Reaktionen nicht spezifischer Art eintreten, wenn präzipitinogenhaltige Flüssigkeiten mit 1 ‰ Essigsäuregehalt mit Serum vermischt werden[68].

Die **Vorgänge selbst, die sich bei der spezifischen Präzipitation** abspielen, macht man sich am besten an Hand der von Ehrlich gegebenen Vorstellungen klar. Nach der Seitenkettentheorie gehören die Präzipitine zusammen mit den Agglutininen zu den Rezeptoren zweiter Ordnung. Das Präzipitin besteht mithin ebenso wie das Agglutinin, mit dem man es, nicht ohne erheblichen Widerspruch, zu identifizieren (s. Beziehungen der Präzipitine zu den Agglutininen) versucht hat, aus zwei morphologisch und funktionell voneinander verschiedenen Komplexen. Vergleicht man die Rezeptoren, die, nach Ehrlichs zellular-pathologischer

---

1) Es würde vorteilhaft sein, entsprechend der jeweiligen Absicht bei der Versuchsanstellung den einen oder den anderen Namen zu gebrauchen, die wesentlich mehr besagen als die neuerdings besonders bei den Tierärzten in Aufnahme gekommene Bezeichnung „Ascolische Reaktion".

2) Es wäre wünschenswert, daß solche Arbeiten (Präzipitinnachweis!) unter Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse mehr als bisher betrieben würden, um die Frage wissenschaftlich zu klären. Man wird dabei wahrscheinlich die Erfahrung machen, daß, da die Versuche dadurch umständlicher werden, andere diagnostische Methoden bei nicht mehr Mühe größere diagnostische Sicherheit ergeben.

Vorstellung, von den Zellen infolge der Infektionsreize in übermäßiger Menge, im Überschuß, gebildet und in die Blutflüssigkeit als freie Elemente abgestoßen werden sollen, mit Tentakeln oder Fangarmen, so hätte man an diesen zwei für verschiedene Zwecke bestimmte Einrichtungen zu unterscheiden. Die eine, die haptophore oder Haftgruppe hätte die Aufgabe, das zum Präzipitintentakel zugehörige Präzipitinogen zu angeln, abzufangen und zu verankern. Dabei würden die in einem Serum enthaltenen Präzipitinmoleküle mit dem Präzipitinogenmolekül zunächst nur einfach verbunden, nach chemisch-physikalischen Gesetzen miteinander vereinigt werden; eine sichtbare Veränderung des Aggregatzustandes der beiden Substanzen würde hierbei noch nicht zustande kommen.

Der **Mechanismus** der hierbei erfolgenden Einwirkung des Präzipitinogens auf das Präzipitin im Sinne der Spezifität wird am ehesten verständlich, wenn man an die Vorgänge bei der Befruchtung denkt, und zwar nicht, wie sie sich bei Säugetieren abspielen, sondern bei niederen Vertretern des Tierreiches, vielleicht bei Fröschen, Fischen oder Seeigeln, jedenfalls bei Tieren, bei denen nicht nur von seiten der männlichen, sondern auch der weiblichen Repräsentanten große Mengen von Geschlechtszellen uno acto abgestoßen werden. Diese suchen sich zu binden, zu verschmelzen, sie haben eine Avidität in sich, die unbedingt nach der Vereinigung mit den zugehörigen ergänzenden Geschlechtszellen verlangt. Wird dieser Vergleich weiter ausgedehnt, so kann er zu einem gewissen Verständnis der Spezifität bei den Immunitätsvorgängen führen. Wie die Vereinigung von Sperma und Ei und die Weiterentwicklung nur dann zustande kommen kann, wenn artgleiche oder zum mindesten artverwandte Geschlechtszellen (Bastarde) zusammentreffen, so können sich auch nur artgleiche oder artverwandte Präzipitine und Präzipitinogene miteinander fest verbinden. Das Wesen der Verwandtschafts- bzw. Gruppenreaktionen würde so verständlich werden.

So wie nun die Befruchtung den Anreiz gibt zu mächtigen Evolutionen und schließlich auch sichtbaren Umbildungen der weiblichen Zellen, so gibt die an sich nicht in die Erscheinung tretende Verbindung des Präzipitins mit dem zugehörigen Präzipitinogen den Anstoß zu einem Vorgang, der wahrnehmbar



ist. Das Vereinigungsprodukt erfährt eine Umwandlung, es entsteht aus der Verbindung von gelöstem Präzipitinogen und gelöstem Präzipitin ein Neues, Ungelöstes, der Niederschlag, das Präzipitat[183].

Dieser Teil des Vorganges muß auf die Wirkung des zweiten Komplexes des Tentakels, auf die ergophore oder zymophore, die funktionelle Gruppe bezogen werden. In dem Präzipitin würde somit nach erfolgter Bindung an das Präzipitinogen gewissermaßen eine Kraft geweckt, die nach Art der Enzymwirkung die vorher lösliche Verbindung in eine unlösliche überführt und die Vereinigung der einzelnen Niederschlagsgruppen zu größeren Häufchen bewirkt.

Man ist bei dieser bildlichen Vorstellung des Spezifitätsbegriffes genötigt anzunehmen, daß die für die Bindung bestimmten Gruppen eine besondere, jeder Präzipitinart eigentümliche Form haben. Wir müßten uns demnach die haptophore Gruppe eines Präzipitins für den Typhusbazillus anders als die für einen Vibrio oder einen Coccus aussehend denken.

Bei der Annahme so beschaffener morphologischer Verschiedenheiten wird die Spezifität der bestehenden Beziehungen sofort klar; denn das Milzbrandbazillen-Präzipitinogen-Molekül paßt beispielsweise einfach nicht in die Haftgruppe des Rauschbrandpräzipitins hinein und umgekehrt. Infolgedessen kommt es bei einem Vermischen von präzipitierendem Rauschbrandserum und Milzbrandpräzipitinogen auch nicht zur Bildung eines Niederschlages. Die Haftgruppen angeln nicht nach dem Präzipitinogen, zu dem sie keine spezifischen Beziehungen, keine Avidität haben; demzufolge treten auch die zymophoren, funktionellen, die eigentliche Wirkungsweise der spezifischen Präzipitine zum Ausdruck bringenden Gruppen nicht in Tätigkeit. Umgekehrt wird, wenn jene spezifischen Beziehungen gegeben sind, das Präzipitinogen also genau in den Haftapparat des Präzipitins hineinpaßt, eine kontinuierliche, kontaktähnliche Vereinigung statthaben und die Möglichkeit für die Wirkung der ergophoren Gruppe des Präzipitins gegeben sein. Sie äußert sich darin, daß der vereinigte Komplex der beiden vorher gelösten Substanzen in eine unlösliche, geronnene Verbindung übergeführt wird. So kommt es zur Ausflockung feinster Präzipitate.

Gleichzeitig muß aber noch etwas anderes vor sich gehen:



Die einzelnen, zunächst noch isolierten Niederschläge, die nur eine hauchartige Trübung in der Flüssigkeit gemacht haben, vereinen sich zu kleineren Haufen und diese wieder zu größeren. Dabei halten sich im Verfolg der eben angenommenen Vorstellung die ergophoren, funktionellen Gruppen aneinander fest, sie haken ineinander ein, wodurch es bewirkt wird, daß endlich im Reagensglase makroskopisch leicht zu erkennende Flocken auftreten. Vielleicht kann der Vorgang so gedacht werden, daß in diesem Stadium infolge einer Änderung der chemischen Beschaffenheit des gebundenen Präzipitin-Präzipitinogen-Komplexes ein Aufquellen oder Klebrigwerden (Löwit) der kleinsten Präzipitatflocken statthat, wodurch eine Vereinigung zu immer größeren Häufchen verursacht wird.

Die ergophoren, die Funktion des Präzipitins besorgenden Gruppen muß man sich nun für alle Präzipitinspezies gleichmäßig eingerichtet denken. Das soll nichts anderes besagen, als daß die Wirkung der funktionellen Gruppen des Präzipitins für jede Präzipitinspezies die gleiche ist, d. h., daß der uns sichtbar werdende Vorgang der Präzipitation an sich nichts spezifisches hat. Er tritt, soweit wir dies heute zu übersehen vermögen, immer unter den gleichen Erscheinungen auf. Mit anderen Worten: Die uniforme Gestaltung der funktionellen Gruppen der Präzipitinmoleküle bedingt es, daß das Phänomen der Präzipitation immer in gleicher Weise zum Ausdruck kommt[188].

Im **Reagensglase** würde der eben besprochene Vorgang sich dann ungefähr so darstellen lassen: Bringt man in ein Röhrchen zunächst präzipitierendes Serum und dann das entsprechende Präzipitinogen, so schwimmen in der Mischflüssigkeit die Präzipitin- und Präzipitinogenmoleküle für einen Augenblick frei nebeneinander. Dann aber tritt, dem Aviditäts- und Spezifitätsgesetz zufolge, die Vereinigung der haptophoren Gruppen der Präzipitinmoleküle mit den Präzipitinogenmolekülen ein. Die Fangarme des Präzipitins fangen die Präzipitinogenteilchen ab. Nach der festen Vereinigung tritt die Wirkung des Enzyms in Kraft, die ergophore Gruppe besorgt die Gerinnung des Komplexes. Und nun treten wiederum infolge der Wirkung der ergophoren Gruppen die einzelnen Komplexe zu Verbänden, zu Haufen zusammen. Die mit Präzipitinogen beladenen Tentakel greifen sich, verkleben mitein-



ander und vereinigen sich zu zunächst winzig kleinen, optisch noch nicht oder kaum erst wahrnehmbaren Häufchen. Denkt man sich diesen Vorgang auf immer mehr verankerte Komplexe ausgedehnt, so wird es verständlich, daß nach einer gewissen Zeit in der Flüssigkeit Flocken auftreten, die makroskopisch sichtbar sind.

Die weitere Folge dieses Vorganges ist, daß sich die Flocken nach dem Gesetz der Schwere senken, dabei wird die während des Präzipitationsprozesses trüb gewordene Mischflüssigkeit sich wieder aufhellen und am Boden der Röhrchen wird sich der spezifische Niederschlag vorfinden[183].

Ganz ähnlich hat man sich die Vorgänge bei der Schichtprobe vorzustellen, nur daß sich hier alles an der Grenze von Extrakt und präzipitierendem Serum abspielt, die betreffenden Moleküle alle nach der Vereinigung an dieser Stelle hinstreben.

Die bei diesen Vorgängen auftretenden, gelegentlich nur feinen Trübungen hat man optisch besser darzustellen gesucht. So hat Dürck (zit. n. [250]) einen Apparat angegeben, der eine bessere Beobachtung schwacher Trübungen ermöglicht. „Die Vorrichtung beruht im wesentlichen auf der vollständigen Auslöschung aller Reflexe an den Wandungen der runden (für die Präzipitation mit Vorliebe benutzten) Uhlenhuthschen Röhrchen durch Eintauchen derselben in Zedernholzöl.“ Auch die Agglutinoskope dürften sich mit Vorteil für den gleichen Zweck verwenden lassen. Ebenso ist bei gehöriger Abblendung der Vorgang der Präzipitation mikroskopisch zu beobachten. Die Dunkelfeldbeleuchtung hat zu dem gleichen Zwecke Verwendung gefunden (Jakobsthal[115]). Fornet und Müller[95] sowie Pfeiler[a] konnten keine gesetzmäßigen Unterschiede bei positivem und negativem Ausfall der Reaktion finden.

Die genannten Arten der verfeinerten Untersuchung werden im praktischen Betriebe besser durch die makroskopische Betrachtung im reflektierten Licht ersetzt, d. h. die Röhrchen werden bei durchfallendem Tages- oder künstlichem Lichte geprüft, indem zwischen Lichtquelle und Reagensglas ein schwarzes Brettchen, Kollegheft oder dergleichen gehalten wird. Bei positivem Ausfall der Reaktion sieht man dabei „eine über die ganze Flüssigkeit verteilte, ganz dichte, feinste, gleichmäßige Körnung“[133]. Nach längerem ruhigen Stehen der Gläschen im Brut- bzw. Eisschrank oder bei Zimmertemperatur



findet sich bei abgeschlossener Reaktion ein sehr charakteristischer „landkartenartig begrenzter“ Bodensatz.

Das **Präzipitat** ist nach den Untersuchungen von E. Pick[192] ein Eiweißkörper, der sich durch das Fehlen einer Kohlehydratgruppe, durch die Unlöslichkeit in Mineralsalzen und die Widerstandsfähigkeit gegenüber Fermenten auszeichnet. Pick hält dafür, daß das im Präzipitat enthaltene Eiweiß vom Immunserum stammt, da das Präzipitinogen, das er für die Ausführung der Versuche verwandte, so gut wie eiweißfrei war, die Menge des im Präzipitat enthaltenen Eiweißes auch in keinem Verhältnis zu den geringen Mengen von Präzipitinogen stand, die er mit Präzipitin in Berührung gebracht hatte.

2. Die Schicht- oder Ringprobe.

Die Schicht- oder Ringprobe ist von M. Ascoli[23] zuerst (1903) beschrieben worden. Sie hat ihren Namen daher, weil eine der beiden Flüssigkeiten über die andere geschichtet wird bzw. an der Stelle, wo sich die Reaktion an der Berührungsschicht der beiden Flüssigkeiten abspielt, ein Ring oder, richtiger gesagt, eine scheibenförmige Trübung auftritt. Die Ringprobe ist, wie man wohl annehmen darf, unabhängig von M. Ascoli auch durch Hauser[110] (1904) bei der Ausarbeitung seiner Kapillarmethode für die Zwecke des forensischen Blutnachweises angewandt worden, wenn nur verschwindend geringe Mengen des Untersuchungsmaterials zur Verfügung stehen. Beide Methoden haben eine Verwendung für die Zwecke der serologischen Präzipitindiagnostik gefunden, die Kapillarmethode allerdings wohl nur durch Pfeiler[179], die erstere durch Fornet[95], Mießner[160] u. a. Sie ist dasjenige Verfahren, das heute wohl allgemein geübt und dem eine große Überlegenheit gegenüber der Mischprobe nachgerühmt wird.

Die **Technik der Schichtprobe** gestaltet sich folgendermaßen: Es kann **unter-** oder überschichtet werden. Soll das erstere statthaben, so wird zunächst das Antigen in ein (der Sparsamkeit wegen) kleines Reagierrohr (Uhlenhuthröhrchen), das in dem Reagensglasgestell nach Uhlenhuth und Beumer[1]) Aufstellung findet,

---

1) Andere Gestelle und Röhrchen, z. B. die nach W. A. Schmidt und Carnwath, sind in dem Abschnitt über „Technik und Methodik des biologi-

gefüllt, und dann mit einer Pasteurschen Kapillarpipette das Serum unter das Präzipitinogen geschichtet. Dies geschieht in der Weise, daß man das Serum möglichst am Rande des Reagensröhrchens herunterfließen läßt, wobei zu vermeiden ist, daß es direkt auf die präzipitinogenhaltige Flüssigkeit auftropft. Das zugesetzte Serum sinkt in der Regel als spezifisch schwerer zu Boden. Die Röhrchen dürfen nach dem Serumzusatz nicht geschüttelt werden, weil sonst die beginnende Reaktion nicht deutlich genug in die Erscheinung tritt[250]. Vorteilhafter ist es, d. h. man erhält bessere Schichtungen, wenn man die mit Serum gefüllte Kapillarpipette mit der Fingerbeere fest verschließt und nunmehr die Spitze derselben durch das leichtere Präzipitinogen hindurch auf den Boden des Röhrchens führt. Ist dieser erreicht, so wird die Fingerbeere ein wenig gelockert, die eintretende Luft drängt das in der Pipette befindliche Serum langsam durch die feine Spitze hinaus und das dickflüssige und schwerere Serum schichtet sich scharf gegen das darüber befindliche Präzipitinogen ab, was durch eine leichte Brechungslinie und die verschiedenen Farben von Serum und Präzipitinogen angezeigt wird[185].

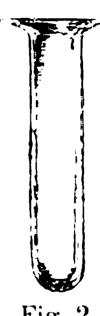
Die Ringprobe kann aber auch in den Pasteurschen Pipetten selbst oder in Kapillaren nach dem Vorgange von Hauser vorgenommen werden. Hauser[110] empfiehlt, die Kapillare vor dem Gebrauch sorgfältig zu reinigen. Dies geschieht, indem man sie mit destilliertem Wasser füllt und über einer Lampe auskocht. Fast alle Kapillarröhrchen zeigen an der Außenwand zahlreiche weißliche, kristallinische Ausscheidungen, welche auf diese Weise, namentlich durch bei dem Kochen auftretende Explosionen, am besten beseitigt werden. Nur völlig gereinigte, auch bei Lupenbetrachtung klare Kapillarröhrchen sind für den Versuch zu gebrauchen. Die an sich etwas umständliche Hausersche Methode ist durch Pfeiler[185] modifiziert worden, weshalb hier nur dessen Verfahren mitgeteilt werden soll. Pfeiler gießt das zu untersuchende Serum in ein Schälchen, das Antigen in ein anderes. Durch Kapillarattraktion oder Saugen wird ein geringer Teil

schen Eiweißdifferenzierungsverfahrens" von Uhlenhuth und Weidanz[250] beschrieben bzw. abgebildet. Siehe das betreffende Kapitel des Handbuches der Technik und Methodik der Immunitätsforschung von Kraus und Levaditi. 1. Aufl., 2. Teil, S. 744.



des Präzipitinogens in die Pipette gebracht. Es genügt vollkommen, wenn die Flüssigkeitsschicht in der Kapillarpipette 1 cm hoch steht. Die feine Spitze derselben verhindert, wenn man schnell genug arbeitet, das Ausfließen des Präzipitinogens, so daß man die Spitze, ohne die Pipette mit dem Finger zu schließen — man kann dies selbstverständlich auch tun — direkt in das zweite Schälchen eintauchen und unter mäßigem Saugen das Serum nachziehen kann. Ist das Serum hoch genug in der Pipette aufgestiegen (gleichfalls etwa 1 cm hoch), dann wird die Spitze einen Augenblick in die Flamme gehalten und zugeschmolzen, ev. durch Plastilinkitt (Hauser) verschlossen. An der Berührungsstelle von Serum und Antigen sieht man zunächst die erwähnte Lichtbrechung. Bei positivem Ausfall der Reaktion tritt hier die ringförmige Trübung auf.

Der Unterschichtung ist die **Überschichtung** vorzuziehen. Dieselbe wird meist in den Röhrchen nach Uhlenhuth vorgenommen. Hierbei wird die spezifisch schwerere Substanz (Serum) zuerst in die Röhrchen gebracht und die spezifisch leichtere (Präzipitinogen, Organauszug) über diese geschichtet. Bei Verwendung der Uhlenhutschen Röhrchen tritt aber leicht eine unerwünschte Mischung beider Flüssigkeiten dadurch ein, daß die Flüssigkeit, welche über das im Uhlenhuthschen Röhrchen befindliche Serum geschichtet wird, an der Wand des Reagierrohres mit zu großem Druck herabläuft und auf das Serum aufschlägt.


Fig. 2.

Diesem Übelstande läßt sich leicht dadurch abhelfen, daß kleine Präzipitationsröhrchen von etwa 3 cm Länge und 3 mm lichter Weite mit breitem, flachem Rande, wie sie Fig. 2 zeigt, für die Ausführung der Reaktion benutzt werden[191a]. Auch die Anwendung Pasteurscher Pipetten ist dabei überflüssig, denn die spezifisch schwerere Substanz wird stets zuerst in das Röhrchen eingefüllt und die leichtere mittels einer gewöhnlichen Pipette über die schwerere geschichtet. Dies geschieht in der Weise, daß auf den Rand des Präzipitationsröhrchens, das in einem Reagensglasgestell für Präzipitationszwecke nach Uhlenhuth und Beumer Aufstellung findet, ein kleiner Tropfen Serums gebracht wird, der an, sagen wir, der linken Seite des Röhrchens entlang zu Boden sinkt. Schon während dieser Tropfen läuft, läßt man aus der Pipette soviel Serum nach-

fließen, daß die Kuppe des Reagierröhrchens in Höhe von etwa $\frac{1}{2}$ cm mit Serum gefüllt ist.

Die leichtere Flüssigkeit wird mit einer neuen Pipette gleichfalls in Form eines kleinen Tropfens auf dieselbe Seite des Präzipitationsröhrchens gebracht. Sie läuft auf der durch das Serum angefeuchteten Bahn sofort und, ohne beim Auftreffen die obere Schicht des Serums aufzuwirbeln, nach unten und legt sich in Form einer haarscharf abgesetzten Scheibe über letzteres. Ist dies eingetreten, so läßt man aus der Pipitte soviel von der spezifisch leichteren Flüssigkeit nachfließen, bis wiederum etwa die Höhe eines $\frac{1}{2}$ cm erreicht ist.

Handelt es sich um die Überschichtung verschiedener Sera mit derselben Flüssigkeit, so wird, nachdem die einzelnen Röhrchen mit Hilfe verschiedener Pipetten mit Serum beschickt sind, die spezifisch leichtere Flüssigkeit mit ein und derselben Pipette in sämtliche Präzipitationsröhrchen gefüllt. Um eine Übertragung des Serums vom Rande des einen Röhrchens auf ein anderes zu vermeiden, empfiehlt es sich, in solchen Fällen die spezifisch leichtere Flüssigkeit in Form eines kleinen Tropfens auf die rechte Seite des Randes der Reagierröhrchen aufzutragen. Derselbe sinkt von hier aus entweder langsam nach unten auf das Serum herab oder er findet, seitlich auslaufend, seine Bahn auf der durch das Serum vorgeschriebenen Straße. In dem einen wie in dem anderen Fall ist eine haarscharfe Schichtung gewährleistet.

Es empfiehlt sich, die Überschichtung mit der spezifisch leichteren Flüssigkeit recht bald im Anschluß an das Einfüllen des Serums vorzunehmen, da dann die Bedingungen für die Schichtung günstiger sind.[1]) Das angeführte Verfahren hat neben dem Vorzuge der Einfachheit noch den weiteren, daß außerordentlich geringe Mengen von Flüssigkeit verbraucht werden. Da die präzipitierenden Sera teuer sind, ist dieser Vorzug nicht zu unterschätzen. Für die Ausführung der Reaktion genügen in der Regel drei volle Tropfen Serums. Die Röhrchen selbst sind leicht zu reinigen und um billigen Preis zu haben, sodaß es vielleicht rationeller ist, die Reinigung zu unterlassen und für jeden Versuch neue Röhrchen zu benutzen[191a].

[1]) Fließt der Extrakt nicht nach unten ab, da die Serumbahn nicht mehr feucht genug ist, so haucht man kurz in das Röhrchen hinein (Drescher).



Das Verfahren ist selbstverständlich nur da anwendbar, wo das spezifische Präzipitinogen, wie dies fast immer der Fall sein wird, leichter ist als das zu untersuchende oder das Immunserum. Sollten Präzipitinogene (z. B. durch Glyzerinzusatz) schwerer sein, so muß das Serum zur Überschichtung benutzt werden. Oder man verdünnt das Präzipitinogen, das das gleiche spezifische Gewicht hat wie das Serum, um ein geringes mit Kochsalzlösung. So brauchte Pfeiler[179] für die Verdünnung seines Rotzbazillen-Schüttelextraktes, das nach dem Ausfall der Titration sechsfach verdünnt angewandt werden mußte, zunächst altes unkarbolisiertes Pferdeserum, dem auf 1 ccm Extrakt 1 ccm Kochsalzlösung hinzugefügt war (Reagierserum). Dieses diente für die Überschichtung und war in fast allen Fällen leichter als das zu untersuchende Pferdeserum.

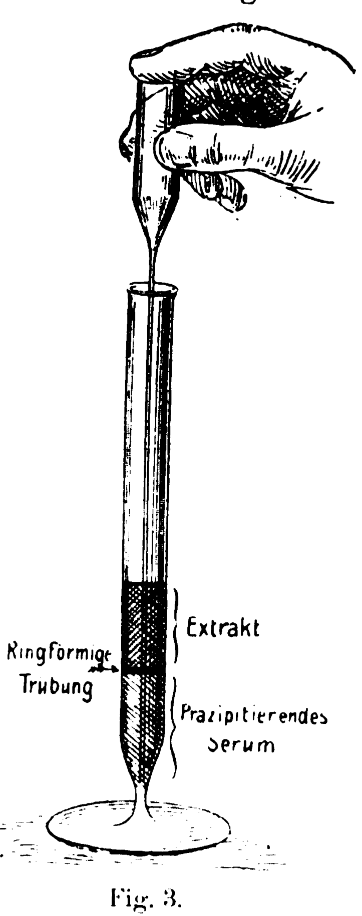


Fig. 3.

Zur Ausführung der Reaktion können außer den hängenden auch stehende Reagensgläser Verwendung finden. A. Ascoli[9] benutzt dazu kleine Standzylinder von etwa 8 mm lichter Weite und einer Höhe von 7 cm, die vor dem Gebrauch gut zu waschen, mit Alkoholäther zu trocknen und unmittelbar vor der Probe mittels eines Wattebausches gut zu säubern sind.[1]) Eine Sterilisierung soll dann nicht nötig sein. Diese werden in der gewöhnlichen Weise mittels Pasteurscher Pipetten gefüllt (Fig. 3, Unterschichtung).

Um dem Präzipitationsverfahren Eingang in die Praxis zu schaffen, hat Ascoli[11] — unter Fortlassung sämtlicher Kontrollproben — ein „Anthraxdiagnostikum“, das selbstverständlich unter Benutzung der entsprechenden Sera auch für andere Zwecke Verwendung finden kann, konstruiert. Dadurch soll dem technisch

[1]) Gefahr der Milzbrandsporen-Infektion!

nicht geschulten und über ein Laboratorium nicht verfügenden Tierarzt ein Apparat in die Hand gegeben sein, der die Filtration und automatische Schichtung des Extraktes oberhalb des Serums bewerkstelligt. Dieser Apparat besteht aus einem der eben genannten oder einem ähnlichen Standzylinder und einem Trichterchen mit Asbestfilter, das in ein winkelig gebogenes Kapillarröhrchen ausläuft. Die Anwendungsweise dieses Apparates ergibt die nebenstehende Abbildung (Fig. 4, Überschichtung).

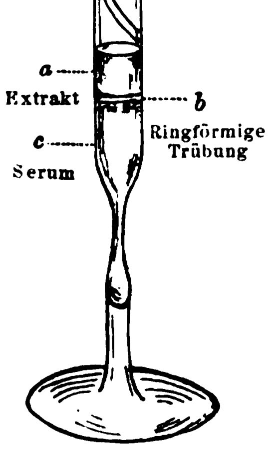
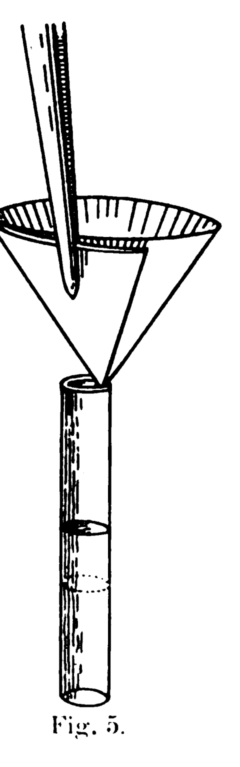


Fig. 4.

Ascoli will durch seinen Apparat dem Praktiker die Möglichkeit geben, die Reaktion an Ort und Stelle ausführen zu können. Der immerhin bedenkliche Verzicht auf die Kontrollproben, der ihn bewog, diese Art des Arbeitens nur als diagnostisches Hilfsmittel zu bezeichnen, wird nach ihm dadurch wettgemacht, daß beim frischen Material, mit dem man an Ort und Stelle arbeitet, einige Fehlerquellen wegfallen dürften, gegen die man mit verfaultem Material der Nachprüfungsstellen mehr anzukämpfen hat. Es ist jedoch die Frage, ob die Handhabung dieses Apparates dem Praktiker nicht ebenso viel Mühe macht, als wenn er das mindestens ebenso einfache Umgehen mit ein paar Pipetten erlernt. Der Apparat hat zudem noch den großen Nachteil, daß er schwer zu reinigen ist. [113]

Hecht [111] nimmt, wenn ihm größere Mengen von Versuchsmaterial zur Verfügung stehen, die automatische Überschichtung in womöglich neuen gewöhnlichen Kultureprouvetten mit Hilfe einer unten kapillar ausgezogenen, im stumpfen Winkel abgebogenen Pasteur-Pipette vor. Diese wird durch einen Wattebausch derart fixiert, daß der kapillare Anteil die Eprouvettenwand gerade berührt. Bei kleineren Mengen benutzt


Fig. 5.

er kleine Eprouvetten (4—5 cm Länge), indem er die Überschichtung direkt vom Papierfilter weg erfolgen läßt, so wie die Figur 5 dies zeigt.

Man **sieht bei der Ringprobe,** wenn das Präzipitinogen beispielsweise eine wasserklare oder schwach gelbliche Flüssigkeit ist, diese über der unten befindlichen deutlich gelben Serumschicht stehen. Beide Schichten sind getrennt durch eine farblose, scheibenförmige Zone. Diese ist zu beobachten. Unter Verwendung stark präzipitinhaltiger Sera tritt hier, bei positivem Ausfall der Reaktion, schon bei Zimmertemperatur oder innerhalb einer Zeit von 1 bis 10 Minuten (v. Eisler: Ozaenaserum innerhalb 5 Minuten, A. Ascoli: Milzbrandserum momentan) ein kräftiger grauweißer Ring (Scheibe) oder auch selten ein Doppelring auf, der im Verlaufe der Reaktion gewöhnlich an Stärke zunimmt.

Ein Urteil über den **zeitlichen Abschluss der Reaktion** läßt sich nicht für alle Fälle gleichmäßig geben; nicht einmal für die Reaktion zum Nachweis ein und derselben Krankheit kann man dies tun. Es müssen eben die besonderen Umstände, vor allem aber auch die stets anzusetzenden Kontrollen, genügend berücksichtigt werden. Für die Rotzkrankheit beispielsweise führte Pfeiler[179] ursprünglich an, daß das Ergebnis nach spätestens einer Stunde abgelesen werden müsse. Nach dieser Zeit können auch Normalringe aufgetreten sein. Bei Benutzung von Extrakten aus anderen Rotzstämmen sah Pfeiler später die Reaktion innerhalb einer Zeit von 8 bis 12, ja 24 Stunden zunehmen, und zwar so, daß der ursprünglich vorhandene scharfe, grauweiße Ring sich allmählich verbreiterte und verschwamm; die nach einer Zeit von 15 bis 60 Minuten auftretenden Normalringe aber verschwanden innerhalb der längeren Beobachtungsdauer ganz, sodaß etwa nach 8 Stunden die Ergebnisse sehr deutlich ablesbar waren. Müller[164] verfährt bei der Beurteilung der Reaktion in der Weise, daß die überschichteten Röhrchen zunächst 5 Minuten bei Zimmertemperatur beobachtet werden. Die Reaktion tritt bei stark rotzpräzipitinhaltigem Serum momentan oder nach Ablauf weniger Minuten deutlich in Erscheinung und kann hiermit bereits als positiv angesprochen werden. Ist keine oder nur schwache Reaktion bemerkbar, so kommen die Eprouvetten 10 bis 30 Minuten in den Brutschrank, bleiben hierauf bei nicht einwandfreiem Ergebnis noch etwa eine Stunde bei Zimmertemperatur zur weiteren Beobachtung und werden bis zum nächsten



Tage im Eisschrank gehalten, worauf unter kritischer Würdigung der gegebenen Befunde die definitive Beurteilung erfolgt. Mießner[160] bringt seine Röhrchen (er benutzt Mallein als Antigen) zwei Stunden in den Thermostaten von 37° und prüft die Serumproben alsdann auf das Vorhandensein eines Präzipitationsringes, der bei rotzigen Seren stets deutlich war und sich mindestens 20 Stunden lang in voller Schärfe hielt. Lenfeld[143] ist der Ansicht, daß die Unterscheidung, ob ein Serum von einem rotzkranken Pferde stammt oder nicht, allein nach der Zeit des Auftretens der Präzipitationsringe nicht getroffen werden kann, weil es Sera von sicher rotzfreien Pferden gibt, bei welchen der Ring früher auftritt als bei manchen rotzinfizierten. Er will den Hauptunterschied gelegt wissen außer auf die zeitliche Differenz auf die Verstärkung des weißgrauen Farbentones der Ringe. Reaktionen, wo die Sera erst während einer einstündigen Beobachtung einen intensiv grauen Ring zeigen, sind als negativ zu bezeichnen. Positiv sind nur diejenigen, wo der Ring im Laufe der ersten 20 Minuten intensiv weißgrau wird. Alle übrigen Reaktionen, bei welchen der Ring nach einer Stunde entweder noch vollständig fehlt oder wo er schon vorhanden ist und erst im Laufe der zweiten Stunde weißgrau wird, sind negativ, so auch jene, bei welchen schon nach zwei Minuten ein schwacher Ring auftritt, der während der angeführten Zeit aber die verlangte Verstärkung nicht erreicht.

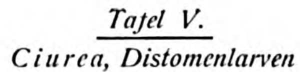
Diese Bemerkungen zeigen, wie groß die Schwierigkeit einer exakten und objektiven Diagnose bei der Untersuchung des Blutes auf seinen Präzipitingehalt mittels spezifischer Präzipitinogene bekannter Herkunft werden kann.

Weit einfacher liegen die Verhältnisse da, wo wir mittels bekannter Immunsera, also unter Verwertung des spezifischen Präzipitins, den **Präzipitinogennachweis** führen müssen. Hier wird im allgemeinen momentane Reaktion oder Reaktion nach fünf Minuten verlangt, wenn ein Versuch als positiv ausgefallen angesehen werden soll. Die die Beurteilung so erschwerenden, durch Normalpräzipitine verursachten Reaktionen fallen hier außerdem fort, da, wie wir gesehen haben, für diese Zwecke nur genau geprüfte und in dieser Beziehung einwandfreie Immunsera Verwendung finden dürfen. Aber auch hier kann, wie die Erfahrungen gezeigt haben, die Beurteilung des positiven Ausfalles einer



Reaktion nicht in absolut gültige Formeln gezwängt werden. A. Ascoli[19] stellt neuerdings die Forderung, daß bei einer deutlich positiven Reaktion die ringförmige Trübung sofort oder nach längstens fünf Minuten zum Ausdruck kommt, während er die Beobachtungsdauer nach fünfzehn Minuten für abgeschlossen erklärt und den nach diesem Zeitpunkt auftretenden Trübungen einen spezifischen Wert abspricht. „Bei Beurteilung der Reaktionen, die zwischen der fünften und fünfzehnten Minute eintreten, müssen andere Erwägungen, betreffend das Verhalten der Kontrollen, die Konzentration des Extraktes, dessen Bazillengehalt usw., mitberücksichtigt werden." Der Bazillen- und damit der **Präzipitinogengehalt** von Organen an Milzbrand gestorbener Schweine beispielsweise kann sehr schwankend sein. In dem Falle, daß wenig Bazillen vorhanden waren, tritt die Reaktion bei Benutzung sonst momentan reagierender Sera erst nach längerer Dauer (zehn Minuten) ein. Trotzdem sind solche Reaktionen als positiv anzusehen, wenn die Kontrolle einen Ring nicht erkennen läßt. Aus diesem Grunde ist es wichtig, daß die für die Kontrollprüfung verwendeten Sera für den Nachweis des Präzipitinogens in Organen vermutlich infizierter Tiere, im Stuhl usw. von demselben Tiere stammen, von dem das Immunserum gewonnen wird.[219, 258]

(Fortsetzung im ersten Heft des XIX. Bandes.)



Ciurea, Distomenlarven

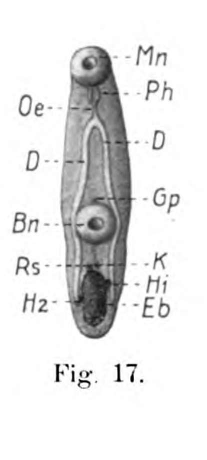


Fig. 17.

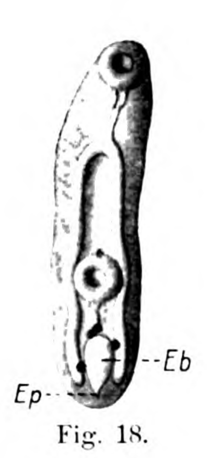


Fig. 18.

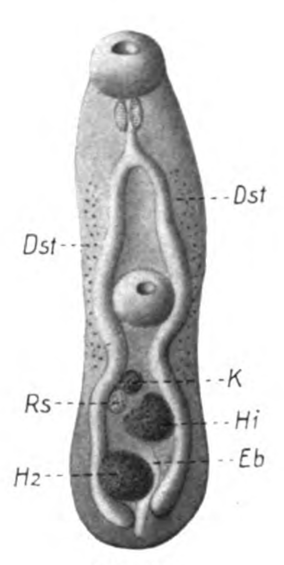


Fig. 19.

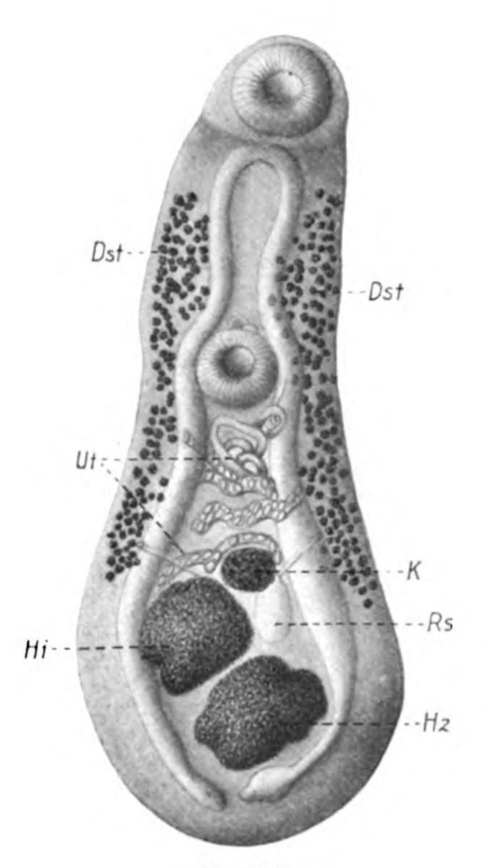


Fig. 21.

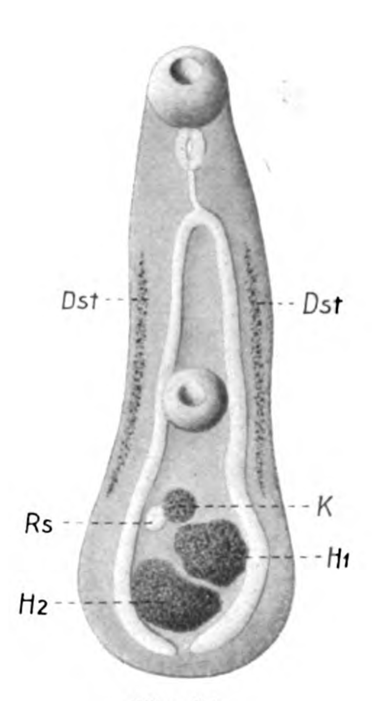


Fig. 20.

L. Kugler gez.

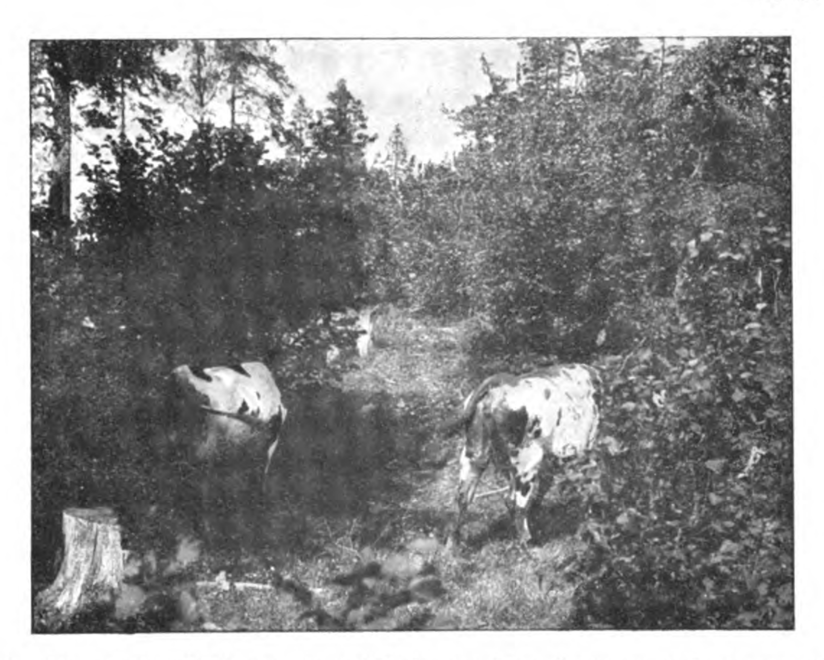


Fig. 1. Vegetationsbild von einer Hürde, wo Piroplasmose aufzutreten pflegt (Uppland). Spärlicher Wald aus Tannen, Kiefern und Birken; dichte Vegetation von Haselsträuchern beiderseits einer Lichtung.



Fig. 2. Vegetationsbild von einer Hürde, wo die Piroplasinose aufzutreten pflegt (Uppland). Ein verhältnismäßig offener Platz. Spärlicher Wald aus Eichen, Birken, Tannen und Kiefern; Strauchvegetation aus Hasel mit dazwischengemengten jungen Birken und Kiefern sowie Weiden.

Fig. 3. Vegetationsbild von einer Hürde, wo die Piroplasmose aufzutreten pflegt (Uppland). Sumpf mit Riedvegetation; am Saume beinahe undurchdringliches Gesträuch von Erlen, Weiden und jungen Birken.



Fig. 1.

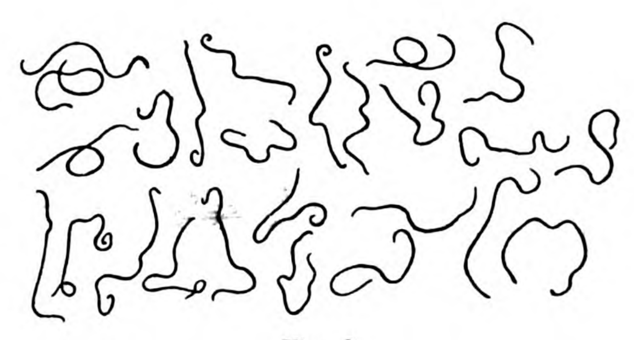


Fig. 2.

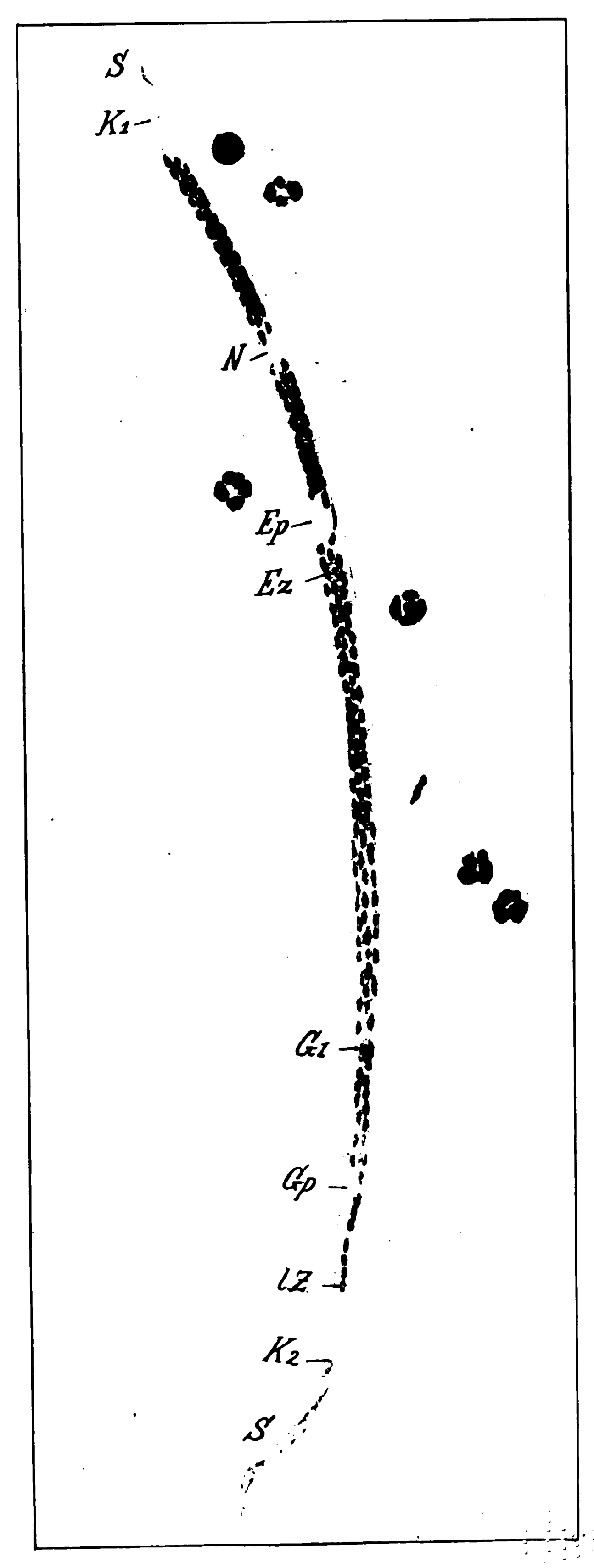


Fig. 3.

Fig. 4.

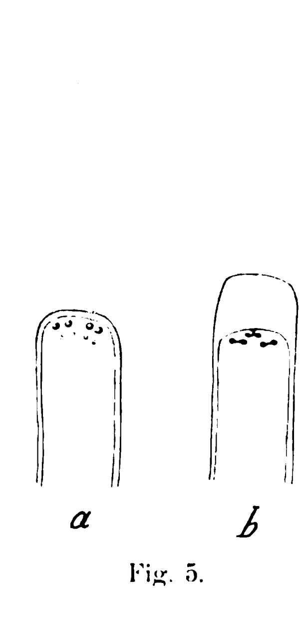


Fig. 5.

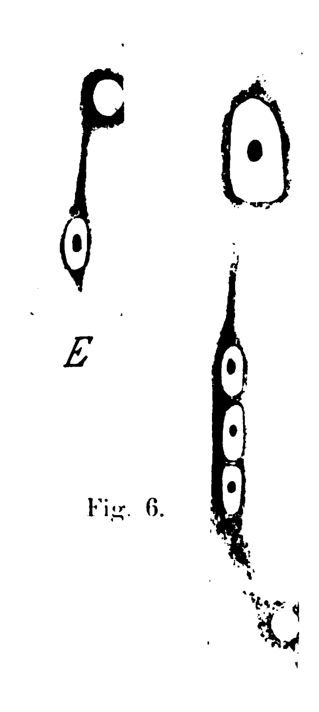


Fig. 6.

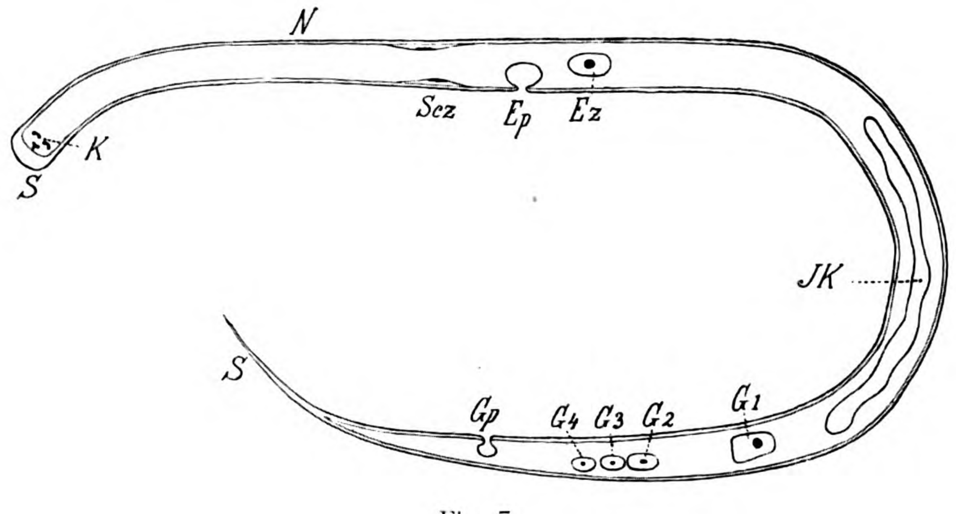


Fig. 7.

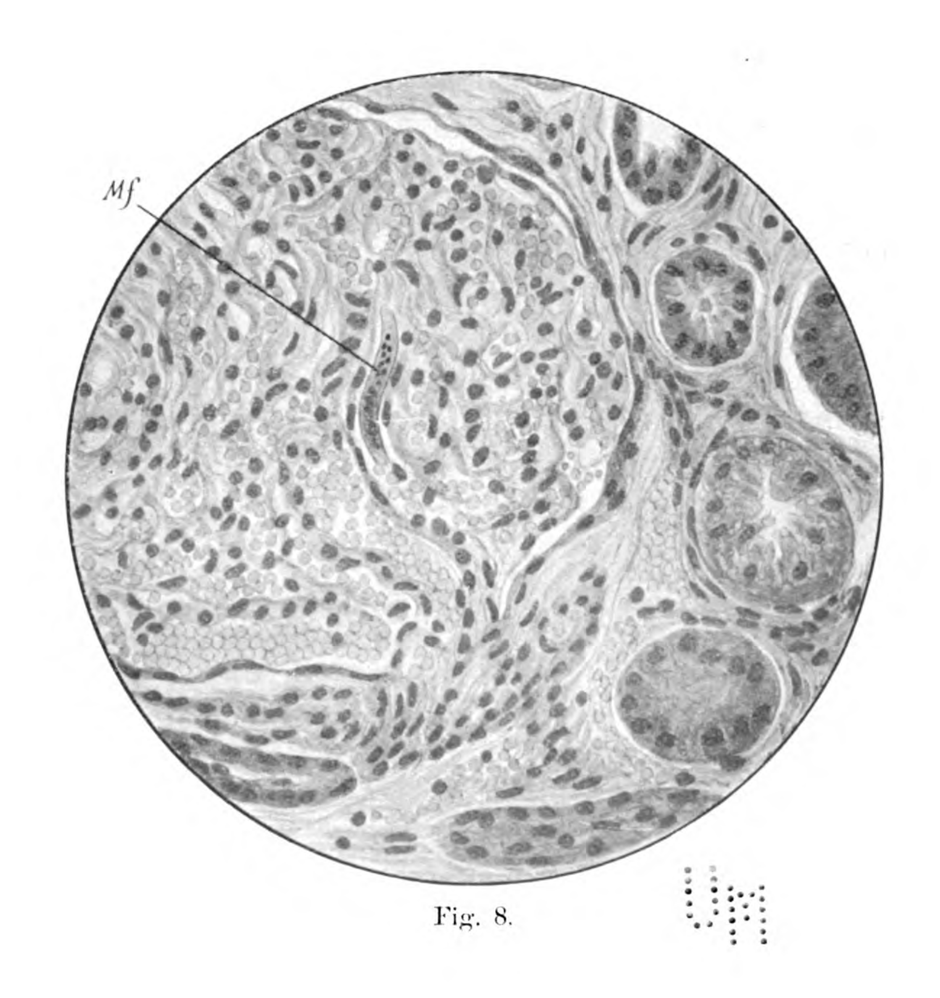


Fig. 8.

Druck von Gebrüder Grunert, Berlin SW.


UNIVERSITY OF MICHIGAN
3 9015 07348 1213




Generated on 2019-11-02 20:35 GMT / http://hdl.handle.net/2027/mdp.39015073481213
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

